

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des Zentrums für Operative Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Hofmann

*Untersuchung zur Notwendigkeit der
Miktionszysturethrographie in der Nachsorge nach
Antirefluxplastik*

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Armin Schwickardi
aus Kassel

Marburg 2010

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 19.01.2010
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. R. Hofmann
Korreferent: PD Dr. M. Kalinowski

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Definition des Vesikoureteralen Reflux	3
1.2. Epidemiologie	3
1.3. Ätiologie und Pathogenese	3
1.3.1. Ätiologie und Pathogenese – Primärer VUR	4
1.3.2. Ätiologie und Pathogenese – Sekundärer VUR	6
1.4. Klinik des VUR	6
1.5. Diagnostik des VUR	7
1.6. Therapie des VUR	12
1.6.1. Konservative Therapie	12
1.6.2. Operative Therapie	12
1.7. Zielstellung der Arbeit	16
2. Materialien und Methode	17
2.1. Patientkollektiv	17
2.2. Datenerhebung	17
2.3. Eigene Untersuchungen	18
2.3.1. Sonographie	18
2.3.2. Intravenöses Pyelogramm (IVP)	19
2.3.3. Miktionszysturethrographie (MCU)	19
2.4. Erhebung externer Daten	20
3. Ergebnisse	22
3.1. Primärer VUR	22
3.1.1. Kollektivbeschreibung	22
3.1.2. Operationen	22
3.1.2.1. Operationen (inklusive Zweitoperationen) bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter	23
3.1.2.2. Primäroperationen bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter	25
3.1.2.3. Sekundäroperationen bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter	27
3.1.3. Blutdruck bei primärem VUR	28
3.1.3.1. Mittlere Blutdruckwerte der Patienten vor Operation	29
3.1.4. Nachbeobachtungsergebnisse	31
3.1.4.1. Rücklaufquote der Evaluationsbögen	31
3.1.4.2. Nachbeobachtungsdauer	31
3.1.4.3. MCU in der Nachbeobachtung	31
3.1.4.4. Sonographie in der Nachbeobachtung	32
3.1.4.5. Harnwegsinfektionen und Bakteriurie in der Nachbeobachtung	32
3.1.4.5.1. Nichtfieberhafte Harnwegsinfektionen: Refluxgrad	34
3.1.4.5.2. Fieberhafte Harnwegsinfektionen in der Nachbeobachtung	34
3.1.4.6. Serumkreatinin in der Nachbeobachtung	35
3.1.4.7. Serumharnstoff in der Nachbeobachtung	35

3.1.4.8. Blutdruckwerte in der Nachbeobachtung	35
3.1.4.9. Sekundäre Enuresis in der Nachbeobachtung.....	35
3.1.5. Kontralateraler Reflux	36
3.2. Sekundärer Reflux	36
4. Diskussion	37
4.1. Diskussion der Methoden	37
4.1.1. Studiendesign.....	37
4.1.2. Patientenkollektiv	37
4.1.3. Aufbau der Nachverfolgungs-Evaluationsbögen.....	38
4.2. Diskussion der Ergebnisse	38
4.2.1. Operationen	38
4.2.1.1. Operationsverfahren	40
4.2.2. Blutdruckwerte bei Kindern mit primärem VUR	42
4.3. Ergebnisse - Nachbeobachtungsergebnisse	42
4.3.1. MCU in der Nachbeobachtung	43
4.3.2. Sonographie in der Nachbeobachtung	45
4.3.3. Harnwegsinfektionen und Bakteriurie in der Nachbeobachtung.....	45
4.3.3.1. Fieberhafte Harnwegsinfektionen.....	46
4.3.3.2. Nichtfieberhafte Harnwegsinfektionen.....	47
4.3.4. Serumkreatinin und -Harnstoff in der Nachbeobachtung.....	48
4.3.5. Blutdruckwerte in der Nachbeobachtung	48
4.4. Neu aufgetretene VUR	48
4.5. Persistierende Refluxes (Rezidivrefluxes).....	49
4.6. Studienergebnisse im Vergleich zur Empfehlung der Fachgesellschaft.....	49
4.7. Strahlenbelastung radiologischer Untersuchungen bei VUR	50
4.8. Zusammenfassende Diskussion	51
5. Zusammenfassung	53
6. Abbildungsverzeichnis	57
7. Tabellenverzeichnis	58
8. Literaturverzeichnis	59
9. Abkürzungsverzeichnis	66
10. Akademische Lehrer	67
11. Danksagung	68
Anhang	69

1. Einleitung

1.1. Definition des Vesikoureteralen Reflux

Der Vesikoureterale Reflux (im Folgenden mit VUR abgekürzt) ist definiert als Rückfluss von Urin aus der Harnblase in den oberen Harntrakt.

1.2. Epidemiologie

Der VUR ist eine Erkrankung der ersten Lebensjahre. Die Prävalenz bei gesunden Kindern wird mit 0,4-1,8% angenommen [4]. Da der VUR eine Ursache für Harnwegsinfektionen (HWI) darstellen kann, ist die Prävalenz bei an symptomatischen Infektionen der Harnwege erkrankten Kinder mit 30-35% erheblich höher [14;41;51;66;81]. Bei symptomatischen HWI im Neugeborenenalter fand Winberg eine erhöhte Prävalenz von 47% [101].

Bei jungen Patienten (< 1.Lebensjahr) liegt häufig ein bilateraler VUR vor, McKerrow wies eine beidseitige Beteiligung in 53% der Fälle nach [65]. Bei älteren Kindern werden solche hohen Zahlen nicht mehr beobachtet. Wird der VUR pränatal diagnostiziert so sind die Patienten in 80% Jungen. Erfolgt die Diagnosestellung nach dem 1.Lebensjahr sind überwiegend (85%) Mädchen betroffen [35].

Es findet sich eine erhöhte Inzidenz (8-33%) eines VUR bei Geschwistern und Zwillingen refluxkranker Kinder [32;49;67;104]. Lewy und Belman vermuteten daher einen autosomal-dominanten Erbgang [59]. Diese Hypothese konnte jedoch nicht bewiesen werden, so dass eine multifaktorielle oder polygene Vererbung diskutiert wird.

1.3. Ätiologie und Pathogenese

Beim Harntransport ist ein Ventilmechanismus vorhanden, der ein Zurückfließen des Urins aus der Harnblase in den Ureter verhindert. Dieser Ventilmechanismus ist durch das Verhältnis des intramural in der Harnblasenmuskulatur verlaufenden Endes des Ureters zum Harnleiterdurchmesser bedingt. Das Verhältnis beträgt beim Gesunden normalerweise 5:1 (Länge intramuraler Verlauf der Ureters zu Harnleiterdurchmesser) [93;95]. Bei zunehmender Füllung der Harnblase wird der Druck auf das distale Ende des Ureters durch die Spannung der Harnblasenmuskulatur so stark, dass der Ureter hier komprimiert und ein Reflux verhindert wird.

1.3.1. Ätiologie und Pathogenese – Primärer VUR

Der *primäre* (kongenitale) VUR ist durch einen unzureichenden Verschlussmechanismus der beschriebenen vesikoureteralen Verbindungsstelle (Abbildung 1) bedingt. Der intramurale Verlauf des Ureters ist zu kurz, so dass der intravesikale Druck mehr auf das innere Lumen des Ureters wirkt als durch die Blasenwand auf den intramuralen Harnleiteranteil. Bei Kindern mit VUR ist das Verhältnis des intramuralen Verlaufes des Ureters zu seinem Durchmesser von 5:1 im Durchschnitt auf 1,4:1 verkürzt [95]. Ursache ist eine Fehlentwicklung der Ureterknospe aus dem Wolff-Gang wodurch es zu einer hohen lateralen Mündung des Ureters in der Harnblase kommt.

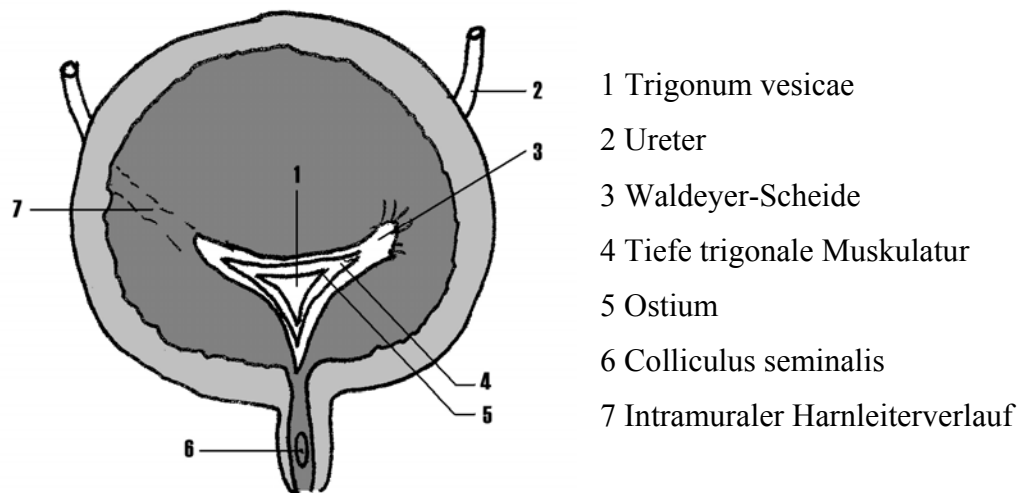


Abbildung 1: Anatomie der ureterovesikalen Verbindungsstelle und des Trigonums vesicae

Die Abbildung zeigt die Anatomie der Ureterovesikalen Verbindungsstelle und die Anatomie des Trigonum Vesicae unter physiologischen Bedingungen. Zu beachten ist hier auch die Länge des intramuralen Verlaufs des Harnleiters, wegen seiner Ventilfunktion. Bei Kindern mit VUR ist der intramurale Harnleiterverlauf kürzer als normal.

Die Lage der Harnleiter-Ostien wird nach zystoskopischer Untersuchung von A (medial) bis D (stark lateralisiert) unterschieden (Abbildung 2). Diese Klassifikation lehnt sich an die Klassifikation von Mackie und Stephens von 1975 an, die eine Lageklassifikation der Ostien zunächst für Doppelsysteme entwickelten [62].

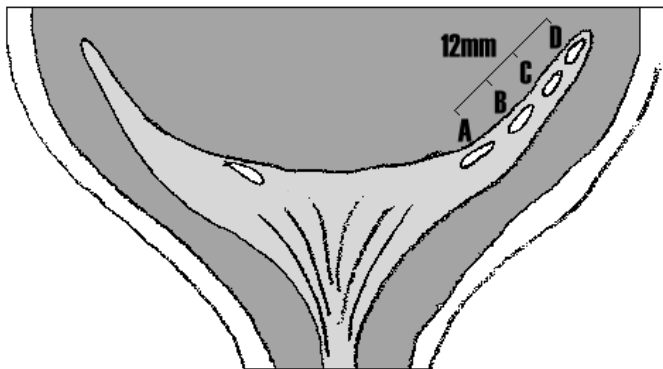


Abbildung 2: Ostienkonfiguration bei VUR.

Die Abbildung zeigt die Ostienlage im Trigonum Vesicae. Je weiter lateral die Ostienlage, desto kürzer wird auch der intramurale Harnleiterverlauf mit steigender Wahrscheinlichkeit eines VUR.

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines VUR ist die Konfiguration der Harnleiterostien, die nach LYON [61] eingeteilt werden in: normales schlitzförmiges bzw. Stadion-, Hufeisen- und Golflochostium (Abbildung 3). Hierbei bietet das normale schlitzförmige Ostium einen optimalen Refluxschutz. Die anderen Ostienkonfigurationen sind pathognomonisch für VUR und in der Ausprägung von b nach d nimmt die Wahrscheinlichkeit für eine Maturation ab.

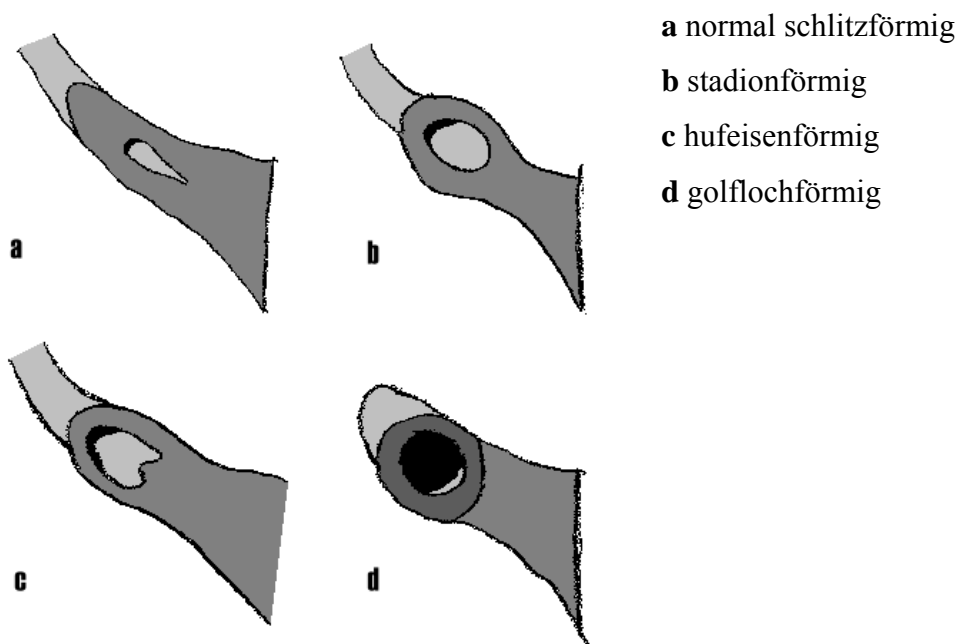


Abbildung 3: Endoskopische Ostienkonfiguration nach Lyon [61]

Die Abbildung zeigt die Ostienkonfiguration wie, sie sich in der endoskopischen Betrachtung darstellt.

1.3.2. Ätiologie und Pathogenese – Sekundärer VUR

Der *sekundäre Reflux* kann vielschichtigere Ursachen als der primäre Reflux haben. Oft liegt eine subvesikale Obstruktion vor, die den Abfluss des Urins aus der Blase behindert. Konsekutiv kommt es zu einer intravesikalen Druckerhöhung, die den sekundären vesikoureteralen Reflux zur Folge hat.

Die Auslöser können anatomischer (zum Beispiel Harnröhrenklappen oder eine ausgeprägte Meatusstenose) oder funktioneller Natur sein, wie beispielsweise eine Beckenbodendyssynergie.

Durch den gesteigerten Miktionsdruck hypertrophieren der Musculus detrusor vesicae und die trigonale Muskulatur. Der intramurale Verlauf des Ureters wird stark eingeengt, es kommt zur Ausbildung eines obstruktiven nichtrefluxiven Megaureters, der bei Weiterbestehen der intravesikalen Druckerhöhung seine Verankerung im Trigonum verliert und sich seitlich verschiebt. Damit verkürzt sich die intramural gelegene Länge des Harnleiters, ein ähnlicher Mechanismus wie auch beim primären VUR entsteht. Schließlich kommt es zum Reflux mit Ausbildung eines refluxiven Megaureters.

Auch entzündliche Veränderungen des vesikoureteralen Überganges können durch die Einschränkung der Funktion der periureteralen Kollagenen, muskulären und elastischen Fasern den aktiven Verschluss des vesikoureteralen Übergangs schädigen. [50;95]

1.4. Klinik des VUR

Neben asymptomatischen Verläufen und Kindern mit unspezifischen Symptomen wie Gedeih- und Entwicklungsstörungen, Bauchschmerzen oder Erbrechen werden die meisten Refluxpatienten durch HWI klinisch auffällig. Hinter einem rezidivierenden HWI bei Kindern im Vorschul- und Schulalter steht in ~ 30% (14-29% bei Mädchen, 30% bei Jungen) als Ursache ein VUR. Der Infekt kann gering ausgeprägt im Sinne eines asymptomatischen Bakteriurie sein; durch den Reflux kann es jedoch auch zur Keimaszension aus der Blase in den oberen Harntrakt kommen, was eine Pyelonephritis oder gar Urosepsis zur Folge haben kann.

Rezidivierenden Pyelonephritiden führen in 30-63% zu einer renalen Narbenbildung. Die Folge kann eine Nierenfunktionseinschränkung sein, aus der sich wiederum ein arterieller Hypertonus bzw. im Extremfall eine Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit entwickeln kann [24;94].

Über 80% der kindlichen arteriellen Hypertonien haben renale Ursachen, hierbei ist die Refluxnephropathie eine der häufigsten [15;58]. Die operative Korrektur eines Reflux kann den manifesten renalen Hypertonus nicht mehr beeinflussen [10;87].

In einer epidemiologischen Studie aus Australien findet sich die pyelonephritische Narbenbildung als Hauptursache einer terminalen Niereninsuffizienz bei jungen Erwachsenen (6,5% Männer; 9,1% Frauen)[5]. Betrachtet man nur die dialysepflichtigen Jugendlichen bis 16 Jahre, so finden sich bei 21% der Jungen und 25% der Mädchen die pyelonephritische Narbenbildung als Ursache für die terminale Niereninsuffizienz.

Wird die Diagnose und Therapie eines VUR bei Mädchen in der Kindheit versäumt, kann es nach einer symptomfreien Latenz im Rahmen einer späteren Schwangerschaft, begünstigt durch schwangerschaftsbedingte Ureterobstruktion und Ureterhypertonie (Progesteron Wirkung), zu Harnwegsinfekten oder auch gar einer Eklampsie kommen [69].

Wegen der Komplikationsträchtigkeit des VUR sollte bei Jungen bereits nach dem ersten fieberhaften Harnwegsinfekt, bei Mädchen nach dem zweiten Infekt eine Diagnostik mittels Miktionszysturethrographie im Hinblick auf einen VUR erfolgen [8].

1.5. Diagnostik des VUR

Zur *Basisdiagnostik* gehören eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Urindiagnostik, Harnstrahlmessung und Routine-Labordiagnostik (Profil inklusive Retentionswerten, Blutbild).

In der *Anamnese* ist besonders auf Harnwegsinfekte, deren Häufigkeit und die Unterscheidung in fieberhafte oder nicht fieberhafte Infekte zu achten [35]. Zudem sollte eine Miktionsanamnese erhoben werden um eventuelle Miktionsauffälligkeiten zu eruieren. Die *körperliche Untersuchung* kann Hinweise auf eine subvesikale Obstruktion als Ursache eines sekundären Refluxes erbringen. Hierbei sind vor allem die Phimose beim Knaben oder die Labiencynechien beim Mädchen zu beachten. Auch Lage- und Mündungsanomalien der Harnröhre kommen als Ursache von subvesikalen Obstruktionen oder Miktionsauffälligkeiten in Frage.

Die *Sonographie* ist mit der klinischen Beobachtung gemeinsam die am wenigsten invasive Methode. Sie erlaubt neben der morphologischen Darstellung eine Größenbestimmung der Nieren und kann Hinweise für das eventuelle Vorliegen von Doppelsystemen liefern. Hohlsystem und Nierenparenchym können nach Form und Größe sowie Homogenität beurteilt werden. Narbige Einziehungen im Nierenparenchym lassen sich sonographisch

ebenfalls darstellen. Eine quantitative Bestimmung des Restharns sowie die Messung der Blasenwanddicke ist problemlos möglich [73].

Ein Reflux selber lässt sich jedoch nur mithilfe von Ultraschall-Kontrastmittel (welches retrograd in die Blase instilliert wird) sonographisch direkt darstellen. Diese Methode ist invasiv und in ihrer Qualität sehr vom Untersucher abhängig [73].

Zurzeit wird der sonographische Refluxnachweis nicht als Standard in der Diagnostik eingesetzt, in der Nachsorge hat er jedoch einen Stellenwert. Indirekt kann eine unterschiedliche Kelchhalsweite je nach Füllungszustand der Harnblase einen Hinweis auf ein VUR liefern.

Zwei *nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren* werden in der Diagnostik genutzt: die statische Nierenszintigraphie (DMSA-Szintigraphie) und die Nierensequenzszintigraphie (MAG III-Szintigraphie).

In der DMSA-Szintigraphie wird das funktionstüchtige Nierenparenchym szintigraphisch mithilfe von ^{99m}Tc -markierter Dimercaptobernsteinsäure (DMSA) dargestellt. Dieser Tracer wird entsprechend der Nierenfunktion in den proximalen Tubuli gespeichert, selbst bei ausgeprägter Funktionseinschränkung. Über eine Uptake-Messung können seitenbezogene Anteile der renalen Ausscheidungsfunktion bestimmt werden. Die Untersuchung der Nierenfunktion mit ^{99m}Tc -DMSA stellt die regionale Parenchymfunktion ohne störende Überlagerung durch Aktivität im Nierenhohlystem dar, allerdings lässt die Methode nur bedingt Rückschlüsse auf einen Reflux zu. Zudem ist sie aufwändig und statisch, jedoch zum Nachweis von Nierenparenchymschäden hervorragend geeignet. Der Tracer reichert sich im funktionstüchtigen Nierengewebe an und ermöglicht damit die Bestimmung der Nierenfunktion und die Detektion funktionsgestörter Areale, wie zum Beispiel einer Narbe. Nachteil ist das geringe anatomische Auflösungsvermögen, weshalb zur eindeutigen Zuordnung eines „Speicherdefektes“ eine zusätzliche anatomisch bildgebende Untersuchung wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie notwendig ist [74].

Die Nierensequenzszintigraphie mit ^{99m}Tc markierten Mercaptoacetyltriglycerin (MAG III) ist das am häufigsten eingesetzte nuklearmedizinische Verfahren in der Urologie. MAG III wird glomerulär filtriert und tubulär sezerniert, hat gute Bildgebungseigenschaften und bietet die zusätzliche Option der Erfassung der renalen Perfusion (Perfusionsszintigraphie).

Nach Abschluss einer Nierensequenzszintigraphie kann bei gefüllter Blase ohne zusätzliche Gabe eines Radiopharmakons (keine zusätzliche Strahlenexposition) an einer Gammakamera eine Refluxprüfung (indirekte szintigraphische Refluxprüfung) durchgeführt werden [72], ohne eine zusätzliche Strahlenbelastung zu erzeugen. Die Interpretation der

Untersuchungsergebnisse ist noch schwieriger als bei der direkten szintigraphischen Refluxprüfung, da oft noch Traceraktivität in der Niere oder im Ureter vorhanden ist, ohne dass es sich um einen Reflux handelt.

Im Gegensatz dazu wird bei der direkten szintigraphischen Refluxprüfung der Tracer (meistens Technetium 99 markiertes Kolloid) über einen Katheter direkt in die Blase instilliert. Neben der deutlich geringeren Strahlenbelastung ist in der kontinuierlichen Dokumentation ein Vorteil gegenüber der Miktionszysturethrographie zu sehen [72]. Eine genaue Reflux-Klassifikation oder Darstellung der Anatomie ist mit dieser Methode jedoch nicht möglich. Dadurch ergeben sich Einschränkungen in der Indikation dieser Untersuchung zur Verlaufskontrolle bei konservativer Therapie oder in der postoperativen Nachsorge [28;35]. Aus den genannten Gründen kommt die szintigraphische Refluxdiagnostik insgesamt selten zur Anwendung.

Daher ist das *Miktionszysturethrogramm* (im Folgenden als MCU bezeichnet) eine der häufigsten Durchleuchtungsuntersuchungen in der Kinderradiologie [83]. Das MCU ist die einzige Untersuchung, die eine genaue Einteilung des Refluxgrades und den Nachweis eines intrarenalen Refluxes ermöglicht [43]. Ebenso kann die Harnröhre und die Harnblase einschließlich einer eventuell vorliegenden Blasendysfunktion beurteilt werden [74]. Das MCU hat eine große Zahl von Indikationen, zum Beispiel rezidivierende nicht-fieberhafte Harnwegsinfektionen, fieberhafte Harnwegsinfektionen, VUR, pränatale Harnwegsdilatation, angeborene Genital-Missbildungen, angeborene Nierenmissbildungen, hintere Harnröhrenklappen, Blasendivertikel, Hypospadien, kloakale Fehlbildungen, Analatresien, Harnröhrenverletzungen, Nierentransplantationen oder in der weiterführenden Diagnostik einer Blasendysfunktion [2].

Untersuchungen zu der Belastung der Kinder durch ein MCU haben ergeben, dass das MCU die am stärksten belastende Untersuchung in der Urologie ist [71]. 27% der untersuchten Kinder empfanden in einer Studie die Untersuchung nach Meinung der Eltern und des medizinischen Personal extrem belastend [79]. Eine entsprechende Vorbereitung der Kinder, aber auch der Eltern oder Betreuungsperson reduziert signifikant die Angst und den Stress während der Untersuchung [71;105].

Die Katheterisation der Harnröhre muss strikt aseptisch erfolgen, bei Jungen unter einem Jahr wird zum katheterisieren eine 5 French Säuglingsernährungssonde verwendet [2]. Bei älteren Kindern (>1 Jahr) kann mit einem normalen Einmalkatheter die Blase katheterisiert werden. Bei Verdacht auf Urethralklappen sollte das Kontrastmittel mittels suprapubischer Punktion eingebracht werden.

Zu Beginn der Untersuchung wird nach einer Röntgenleeraufnahme die Harnblase mit Kontrastmittel gefüllt. Danach muss der Patient vor der Durchleuchtung miktieren. Wenn dabei Kontrastmittel in die Ureteren zurückfließt, steht die Diagnose eines VUR und der Schweregrad kann beurteilt werden. Als weitere Parameter werden Harnblasenkonfiguration, Miktionsmodus, Restharnmenge, Kontrastaussparungen, Harnröhrenanatomie und ein eventuelles Paravasat erfasst.

Bei der Katheterisation muss wegen der Gefahr einer Keimeinschleppung auf größtmögliche Sterilität geachtet werden. Es gibt Untersuchungen die eine relevante Anzahl von HWI (21%) nach MCU vermerkt haben [63]. Sogar Fallberichte von dramatischen Verläufen mit Urosepsis bis zu Todesfällen nach MCU sind publiziert [64].

Insbesondere bei Jungen besteht die Gefahr, dass durch eine Katheterisation eine *Via falsa* entsteht, die bei Vernarbungen auch zu Harnröhrenstrikturen führen kann. Bei der Instillation des Kontrastmittels sollte ein Druck von 70 cm Wassersäule nicht überschritten werden, da sonst auch ohne Vorliegen einer Refluxkrankheit Kontrastmittel in die Ureteren gelangen kann und ein falsch positiver Befund erhoben werden kann.

Da die kindlichen Keimdrüsen im Strahlenfeld liegen, besteht theoretisch die Gefahr von strahleninduzierten Mutationen und die Schädigung nachfolgender Generationen. Für diese genetische Strahlenwirkung geht man heute von einer direkt linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung aus. Die Strahlendosis muss daher so gering wie möglich gehalten werden. Die Gonadendosis kann als Energiedosis bei konventioneller MCU bis zu 309 mRad (3,09 mGy) für Jungen und bis zu 1900 mRad (19 mGy) für Mädchen [85] betragen. Das Risiko, eine Leukämie zu induzieren, beträgt bei dieser Strahlenenergiedosis 7-9 Fälle auf 10 Millionen Kinder. Durch die Entwicklung der gepulsten Durchleuchtung mit Bilddigitalisierung konnte eine Reduktion der Strahlenbelastung um ca. 50-87% erzielt werden [44;56]. Die für pädiatrische Patienten gemessene Ionendosis beträgt mit dieser Technik im Schnitt etwa $1,75 \cdot 10^{-4}$ C/kg [44]. Die *Äquivalentdosis*, die die Stärke der biologischen Wirkung einer bestimmten Strahlendosis auf den Menschen berücksichtigt (gleich große Äquivalentdosen sind unabhängig von der Strahlenart in ihrer Wirkung auf den Menschen vergleichbar) liegt für das MCU nach neuer Technik bei etwa 1,6 mSv.

Die Validierung einer intraparenchymalen Narbenbildung im Nierenparenchym war lange Zeit eine Domäne der *intravenösen Pyelographie (IVP)*. Die Klassifikation der Parenchymnarben entstand mit dieser Untersuchungstechnik [74]. Bei der IVP erfolgt die Untersuchung die ableitenden Harnwege mittels Durchleuchtung bei intravenös

verabreichtem Röntgenkontrastmittel. Durch die antegrade Funktionsweise ist ein direkter Refluxnachweis mit der IVP nicht möglich. Nachteile sind die Strahlenbelastung, und die Gefahr der Auslösung allergischer Reaktionen durch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel. Bedingt durch die Weiterentwicklung der Sonographie, die breitere Verfügbarkeit und Anwendung der DMSA-Szintigraphie sowie die Einführung der pädiatrischen Magnetresonanz-Urographie findet die IVP beim kindlichen Harnwegsinfekt und der Refluxdiagnostik keine Anwendung mehr.

Die *Magnetresonanztomographie (MRT)* hat den Vorteil, dass sie eine Bildgebung ohne Strahlenbelastung ermöglicht. Die Sensitivität für die Darstellung von Parenchymnarben oder akuten entzündlichen Veränderungen ist gut. Auch in der Diagnostik von Harntraktmissbildungen oder tumorösen Prozessen wird die Magnetresonanztomographie als das Verfahren der Wahl angesehen [74]. Zur ausschließlichen Refluxdiagnostik ist die MRT aufgrund des Aufwandes (die Darstellung eines Refluxes gelingt nur mithilfe eines retrograd applizierten Kontrastmittels, eine direkte Darstellung während der Miktion ist nicht möglich), und auch angesichts der hohen Kosten nicht sinnvoll. Zudem müssen kleine Kinder sediert werden, damit sie während der Bildakquisition lange genug still liegen [74].

Der VUR wird in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Die gebräuchlichste Klassifikation im europäischen Sprachraum ist die Einteilung nach Heikel und Parkkulainen von 1966 [42]. In enger Anlehnung an diese Einteilung der Refluxgrade entwickelte das International Reflux Study Committee 1985 die folgende Reflux-Klassifikation [102].

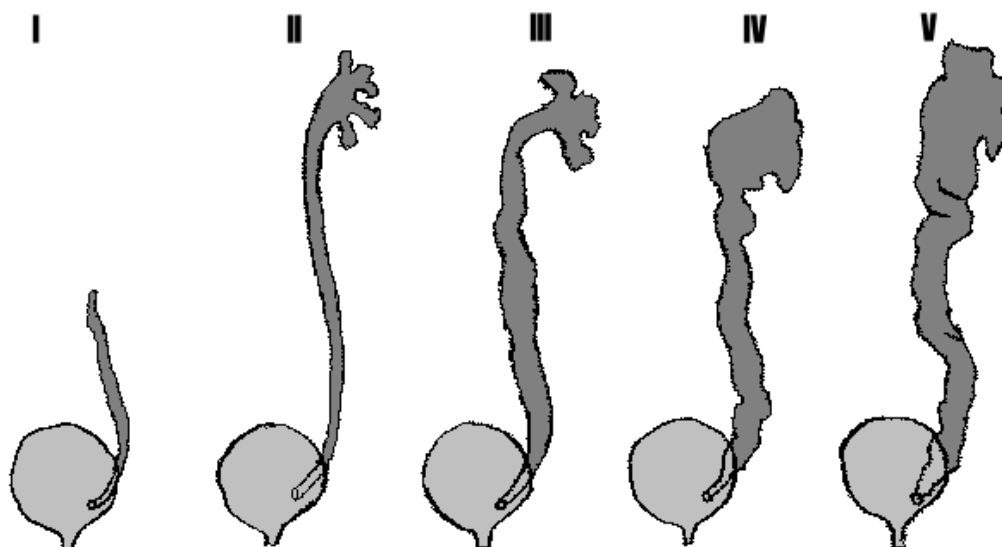


Abbildung 4: Refluxzystogramm - Klassifikation der Refluxgrade nach Heikel und Parkkulainen:

Einteilung des Vesikoureteralen Reflux in 5 Schweregrade nach Heikel und Parkkulainen wie sie sich im Miktionszysturethrogramm darstellen [42].

1.6. Therapie des VUR

1.6.1. Konservative Therapie

Insbesondere bei niedriggradigem Reflux sollte zunächst eine konservative Therapie versucht werden, da hier Spontanmaturationsraten von bis zu 80% beobachtet werden. Ursachen für die Spontanmaturation des VUR bei Kindern sind wahrscheinlich die Elongation des submukösen Harnleiterverlaufs mit dem allgemeinen kindlichen Wachstum sowie die Veränderung der Blasenfunktion. Bei höhergradigem Reflux (größer Grad II) sinkt die Chance auf eine Spontanmaturation, ebenso wie bei bilateralem Reflux und älteren Kindern [91]. Ein Problem der konservativen Therapie ist die Patientencompliance, beziehungsweise die Compliance der Eltern: ca. 30% der Patienten entziehen sich der weiteren Nachsorge [35]. Eine Indikation für einen konservativen Therapieversuch besteht bei Kindern im ersten Lebensjahr und Kindern mit niedergradigem Reflux nach intensiver Aufklärung und in Absprache mit den Eltern. Bis zum Nachweis der Spontanmaturation wird eine Antibiotikaprophylaxe z.B. mit Nitrofurantoin oder einer Kombination aus Trimetoprim-Sulfamethoxazol in einer halben Standarddosis als Einmalgabe zu Nacht durchgeführt [16;80].

Ein MCU wird jährlich durchgeführt, sonographische Untersuchungen sollten vierteljährlich erfolgen. Eine nuklearmedizinische Nierenfunktionsprüfung ist nur nach erneuten fieberhaften Infekten oder nach sonographischem Hinweis auf neue Nierenparenchymnarben indiziert [91] [35]. Etwa ein Drittel der Kinder erleidet im Rahmen der konservativen Therapie einen Durchbruchsinfekt, dieser stellt eine Operationsindikation dar.

1.6.2. Operative Therapie

Als allgemein akzeptierte Operationsindikationen gelten: Durchbruchsinfekte trotz Antibiotikaprophylaxe bei konservativer Therapie, fehlende Compliance zur konservativen Therapie, hochgradige Reflux, neue Narben oder unzureichendes Nierenwachstum, Verschlechterung der Nierenfunktion, Refluxpersistenz beim Mädchen oder assoziierte Fehlbildungen (zum Beispiel Mündungsdivertikel) [35;84].

Es gibt zahlreiche verschiedene extravesikale und intravesikale Operationsmethoden, sowie Techniken die ein extravesikales mit einem intravesikalen Vorgehen kombinieren. Das zugrunde liegende gemeinsame Prinzip ist die Schaffung eines ausreichend langen submukösen Tunnels. Dieser sollte entsprechend dem physiologischen Verhältnis das 5fache der Länge des Ureterdurchmessers aufweisen [35]. Die meisten Operationstechniken haben

vor allem bei der Korrektur des primären vesikoureteralen Reflux Erfolgsraten zwischen 90 und 99% [99]. Im Folgenden werden die drei in unserer Arbeit untersuchten Operationstechniken beschrieben.

Lich (1961), Gregoir und Vanregemorter (1964) entwickelten die Antirefluxplastik, die sich insbesondere für die Therapie des unkomplizierten primären vesikoureteralen Reflux eignet. Bei dieser Operationsmethode (OP nach Lich-Gregoir) wird die Harnblase nicht eröffnet [39]. Die Schnittführung ist bogenförmig suprainguinal. Der Harnleiter wird freigelegt und bis zu seiner Einmündung in die Harnblase dargestellt. Die Detrusormuskulatur wird im Lot zur Einmündungsstelle bis zur Submukosa auf einer Länge von 2,5 bis 3 cm durchtrennt und von der Mukosa mobilisiert. Die mobilisierte Muskulatur dient der Deckung des submukösen Ureterverlaufs ohne diesen einzuengen. Im Uretermündungsbereich wird umgekehrt Y-förmig die Muskulatur inzidiert, um einer Obstruktion durch hypertrophierende Muskelstränge vorzubeugen. (Abbildung 5).

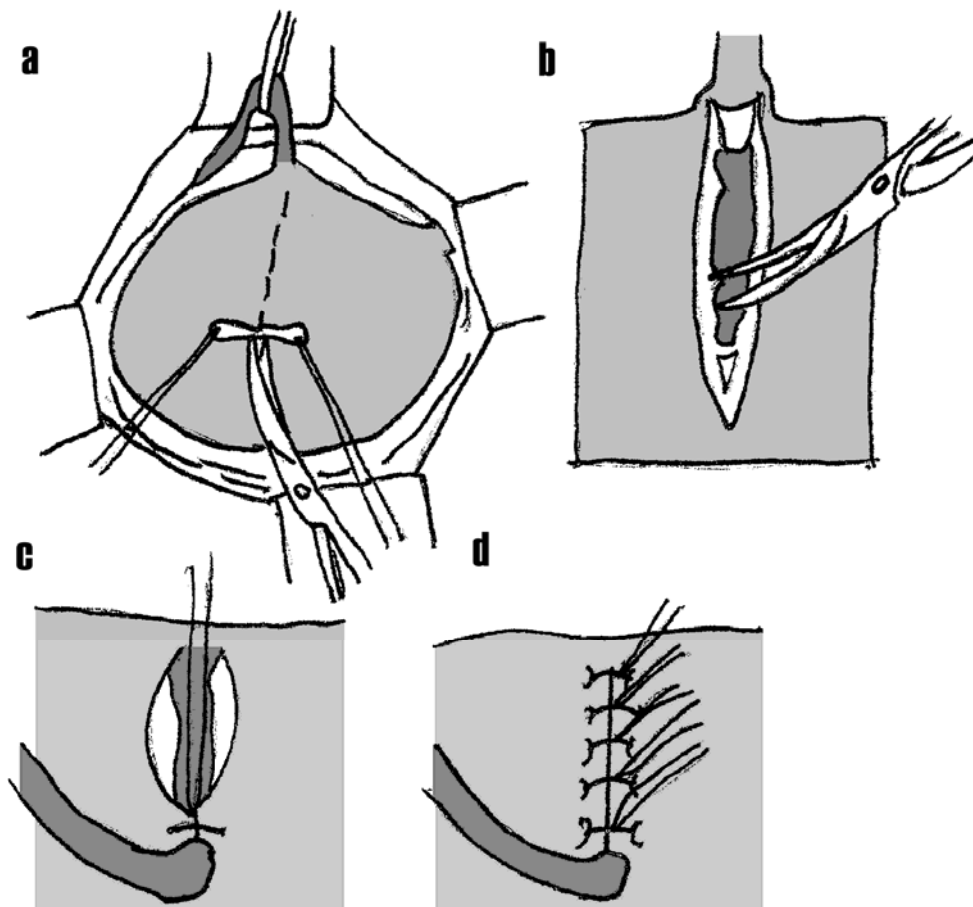


Abbildung 5: Antireflux-Plastik nach Lich-Gregoir

a Spaltung des Detrusors bis zum Uretereintritt

b Die Blasenschleimhaut bleibt geschlossen, der Ureter wird in die Muskellücke eingelegt

c-d Verschluss des Detrusors über dem Harnleiter

Die *Psoas-Hitch* Operationsmethode eignet sich zur Therapie des höhergradigen VUR, des Rezidivs nach Operation nach Lich-Gregoir sowie zur Refluxtherapie beim älteren Kind oder Erwachsenen.

Die Blase wird auf der refluxiven Seite mobilisiert und oberhalb der Iliakalgefäße am Musculus psoas pexiert. Nach der Eröffnung der Blase wird ein submuköser Tunnel gebildet, durch den der zuvor abgesetzte Harnleiter durchgeleitet wird. Dieser wird dann wieder mit der Blasenschleimhaut anastomosiert und die Blase wird verschlossen.

Bei manchen Indikationen kann eine *Boari-Hitch*-Operation notwendig werden, um eine spannungsfreie Harnleiter-Blasenanstomose zu ermöglichen.

Das Operationsprinzip entspricht weitestgehend dem Psoas-Hitch-Verfahren. Die Eröffnung der Harnblase erfolgt jedoch als Blasenlappen. In den Blasenlappen wird der Ureter mit einem Tunnel von 3 bis 4 cm implantiert. Das proximale Ende des Blasenlappens wird am Musculus psoas befestigt.

Endoskopische Verfahren zur Therapie des VUR mit Unterspritzung der Uretermündungsstelle haben mehrere Vorteile gegenüber den offen operativen Verfahren: sie sind minimal invasiv, lassen sich ambulant durchführen, haben eine geringe Morbidität und sind preiswerter als die operativen Verfahren [22]. Sie werden als Alternative zu den operativen Methoden gesehen. Ihre Erfolgsraten liegen mit durchschnittlich 70% allerdings deutlich niedriger als die diversen operativen Schnitt-Verfahren. Transurethral wird mittels Endoskop unterhalb des refluxiven Ureterostiums eine Substanz injiziert, und somit das Ostium verengt und der Reflux verhindert. Hierbei sind verschiedene nicht autologe und autologe Substanzen verwendet worden.

Das zuerst verwendete Teflon wird in das retikuloendotheliale System phagozytiert und kann migrieren. Teflon-Partikel konnten nach Harnleiter-Unterspritzung in verschiedenen Organen nachgewiesen werden, zum Beispiel in der Lunge, dem Hirn und Lymphknoten [1]. Wegen dieser Migrationsgefahr wird Teflon heute nicht mehr verwendet. Kollagen wurde ebenfalls mit mäßigem Erfolg eingesetzt: Hauptnachteil ist die Volumenverminderung und damit die Gefahr von Spätrezidiven [35]. Glutaraldehyd quervernetztes bovines Kollagen wird zwar weniger stark resorbiert, kann aber trotz negativem Hauttest zu allergischen Reaktionen führen [26]. Erfolgreicher sind die Polydimethylsiloxane mit Erfolgsraten von 82%, aber auch für diese Substanzen besteht die Gefahr der Migration [99]. Die bisher besten Ergebnisse mit

Erfolgsraten von 85% zeigen Hyaluronsäurecopolymere (Deflux) [21;90], für diese Substanz liegen mittlerweile Nachbeobachtungszeiträume von 10 Jahren vor, sie sind den operativen Verfahren im direkten Vergleich selbst nach zweimaliger Unterspritzung unterlegen [35], werden aber auf Grund ihrer geringen Invasivität und geringeren Kosten für die Zukunft als eventuelle Alternative zu den offenen operativen Verfahren gesehen [21;29].

An *postoperativen Komplikationen* der offenen OP Verfahren wird eine Refluxpersistenz in 2-3% beschrieben, ein neu entdeckter kontralateraler Reflux in 6-16% der Fälle [35]. Direkt postoperativ findet sich in bis zu 0-7% [46;97] eine unterschiedlich stark ausgeprägte Dilatation des Nierenhohlsystems, die in bis zu 4,6% eine Re-Operation notwendig werden lässt. Bedingt werden diese transienten Abfluss-Behinderungen durch postoperative Ödeme, Hämatome oder Blasenstenosen. Ursachen für die persistierenden Abflussstörungen können Abknickungen des Harnleiters oder Harnleiterischämien sein.

Auch die erfolgreiche operative Refluxkorrektur verhindert nicht das Auftreten von Harnwegsinfekten [9], sie senkt nur die Rate an fieberhaften Infekten.

Bisher allgemein empfohlen und akzeptiert wird ein *postoperatives Nachsorgekonzept*, welches sonographische Kontrollen alle 6 Wochen bis zum radiologischen Nachweis der geglückten Refluxkorrektur durch ein MCU nach 3 Monaten empfiehlt [57]. Bis zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine Antibiotikaprophylaxe fortgeführt werden [11;35]. Sowohl postoperativ in der direkten Nachsorge als auch langfristig gehören die Blutdruckkontrollen zu den Nachsorgeuntersuchungen [11].

Eine postoperative erneute szintigraphische Nierenfunktionskontrolle wird nur bei sonographischen Auffälligkeiten, wie neuen Parenchymnarben oder persistierenden Dilatationen des Hohlsystems erforderlich.

1.7. Zielstellung der Arbeit

Zum Zeitpunkt der Untersuchung im Jahr 1999/2000 galt folgendes diagnostische Standardprocedere an der Urologischen Universitätsklinik Marburg: aufgrund der diagnostischen Sicherheit des MCU wurde in der Nachbeobachtung der an einem VUR operierten Patienten nach 3 und 12 Monaten postoperativ ein MCU angefertigt. Bis zum Nachweis der erfolgreichen Reflux-Korrektur mittels des ersten MCU wurde zudem die Antibiotikaphylaxe fortgeführt.

Bei einer allgemein hohen Erfolgsquote der durchgeführten Operationsverfahren von 90-99% und unter Berücksichtigung der invasiven, psychisch belastenden und mit einer Strahlenbelastung einhergehenden Untersuchungstechnik des MCU stellt sich die Frage, ob das MCU in der routinemäßigen Nachsorge notwendig ist.

Wir führten daher diese retrospektive Untersuchung durch, um einen Indikator für das Vorliegen eines Rezidivrefluxes zu finden, der einen gezielten Einsatz von Miktionszysturethrographien ermöglicht. Konkret sollte die Untersuchung mehrere Fragen beantworten:

-Gibt es für unser Patientenkollektiv und die angewandten Operationstechniken einen gemeinsamen klinischen Hinweis für ein Therapieversagen?

-Ist das MCU in der Nachbeobachtung eines operativ korrigierten VUR grundsätzlich erforderlich?

-Gibt es eine Subgruppe im untersuchten Kollektiv bei der grundsätzlich ein MCU angefertigt werden sollte?

2. Materialien und Methode

2.1. Patientkollektiv

Wir führten eine retrospektive Analyse für Reflux-Korrekturoperationen bei Kindern im Zeitraum von Juni 1989 bis August 1999 durch. Zunächst wurden alle Kinder mit einer Refluxoperation unabhängig von der zu Grunde liegenden Diagnose in die Nachbeobachtung aufgenommen. Um an die Daten dieser Patienten zu gelangen, wurden sämtliche urologische Operationsverzeichnisse der betreffenden Jahrgänge nach den Operationstechniken: Lich-Gregoir, Psoas- bzw. Boari-Hitch durchgesehen. Dies waren in den Jahren 1989-1999 die in der Urologischen Klinik der Universität Marburg durchgeführten Operationsverfahren bei Kindern mit VUR. Die Daten wurden erfasst, weitere Angaben wurden der Krankengeschichte entnommen.

2.2. Datenerhebung

Aus der Krankenakte der operierten Kinder wurden folgende Angaben erhoben:

- Name
- Vorname
- Adresse
- Geburtsdatum
- Alter bei Operation
- Operationsdatum
- Operationstechnik (Lich-Gregoir, Psoas-Hitch oder Boari-Hitch)
- Diagnose (primärer Reflux, sekundärer Reflux, primärer Megaureter)
- Seite/Lokalisation (rechts/links)
- präoperative Diagnostik (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, Blutdruckwerte, Sonographie, Retentionsparameter, Urinbefund, MCU, IVP)
- postoperative Diagnostik (Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund, Blutdruckwerte, Sonographie, Retentionsparameter, Urinbefund, MCU, IVP)
- behandelnder Urologe
- behandelnder Kinderarzt,
- Nachbeobachtungszeitraum
- postoperativer Verlauf

Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der urologischen Hochschulambulanz der Philipps Universität Marburg oder durch niedergelassene Urologen, Allgemeinmediziner und Pädiater.

2.3. Eigene Untersuchungen

Bei überwiegend pädiatrischem Patientengut wurde die Allgemeinanamnese meist als Fremdanamnese erhoben. Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde insbesondere nach Harnwegsinfekten (fieberhaft-/nicht-fieberhaft) und Miktionsverhalten (Frequenz, Kontinenz, Schmerzen, Harnfluss usw.) gefragt. In der körperlichen Untersuchung lag ein besonderes Augenmerk auf Fehlbildungen im Bereich des äußeren Genitales oder einer noch bestehende Phimose/Labiensynechie als Ursache für rezidivierende HWI.

Der Urin wurde mit einer orientierenden Teststreifen-Untersuchung (Multistix 10 SG/Bayer) untersucht. Bei auffälligem Urinbefund wurde obligat eine Urinkultur auf konventionellem Agarboden (Uricult zur bakteriologischen Harndiagnostik/Roche) angelegt und nach 24 Stunden Bebrütung bei 37°C abgelesen. Die Testauswertung erfolgte entweder direkt visuell durch einen Vergleich der Teststreifen mit einer Farbskala oder maschinell mittels eines Reflexionsphotometers (Chinitex 500 Harnanalysegerät, Chinitex). Die diagnostische Wertigkeit und der prädiktive Wert der Teststreifen sind den einzelnen klinischen Nachweisverfahren sowie der Sedimentanalyse überlegen [25]. Die Sensitivität der Teststreifen beträgt 92% bei einer Spezifität von 88% [36;37].

Der Urin wurde kontaminationsfrei gewonnen. War dies nicht gewährleistet, oder fand sich im Mittelstrahlurin ein pathologischer Befund, wurde eine weitere Urinprobe mittels sterilem transurethralem Einmalkatheterismus gewonnen. Als beweisend für einen HWI galt der Nachweis von 1 Millionen Keime/ml oder mehr [19].

2.3.1. Sonographie

Bei allen Kindern erfolgte präoperativ eine komplette urologische Ultraschalluntersuchung (Nieren, Harnblase, Restharn) in der Urologischen Klinik. Die sonografische Untersuchung der *Nieren* erfolgte zumeist in Rückenlage, nur bei Säuglingen und sehr kleinen Kindern wurden die Nieren in Bauchlage von dorsal her untersucht. Hierbei lag das Augenmerk auf sonographischen Auffälligkeiten wie Doppelanlage, Ektasie, Malrotation und Nierenparenchymnarben. Bei Nachweis einer Ektasie wurde diese nach ihrer Ausprägung beurteilt und einem Stadium zugeordnet:

Harnstauungsgrad	Sonographischer Befund
I	Das Pyelon zeigt sich als homogene, sehr dunkle, liquide Veränderung des zentralen Reflexbandes ohne Nachweis einer Kelchaufweitung.
II	Geweihförmige Aufweitung des zentralen Reflexbandes mit Darstellung des Pyelons und der Kelche.
III	Ausgeprägte Erweiterung des zentralen Reflexbandes mit homogenem liquiden Binnenecho und massiver Kelchdilatation.
IV	Fast völlig fehlendes Parenchym als Ausdruck einer lang bestehenden Obstruktion mit kaum noch durch Kelche separiertem zentralem Reflexband. Kennzeichen ist die Parenchymreduktion bei hochgradiger Nierenbecken- und Kelchdilatation.

Tabelle 1: Sonographische Befunde bei verschiedenen Harnstauungsgraden nach [50] und [53].

In der Ultraschalluntersuchung der Harnbase wurde die Blasenwanddicke und Konfiguration sowie nach Miktion ein Restharnvolumen bestimmt. Zusätzlich wurde eine Darstellung des Harnleiters versucht. Konnte dieser dilatiert dorsal der gefüllten Blase nachgewiesen werden, war damit eine Harnleiterabgangsenge als Differentialdiagnose bei Harnstauung unwahrscheinlich.

2.3.2. Intravenöses Pyelogramm (IVP)

Bei allen Kindern mit im Normbereich befindlichen Retentionswerten wurde damals präoperativ ein IVP durchgeführt. Nach der Leeraufnahme und erfolgter Kontrastmittelinfusion wurde routinemäßig ein Röntgenbild nach weiteren 10 Minuten angefertigt. Befundet wurden anhand des Kontrastmittel-Ausscheidungsverhaltens Nierenmorphologie, ableitende Harnwege und Blase. Bei Harntransportstörungen erfolgte gegebenenfalls weitere Aufnahmen (Spätaufnahme).

Postoperativ wurde kein routinemäßiges IVP durchgeführt. Lediglich sonographische Kontrollen des oberen Harntraktes und der Harnblase erfolgten.

2.3.3. Miktionszysturethrographie (MCU)

Alle Miktionszysturethrographien, die bei den operierten Kindern sowohl prä- als auch postoperativ in der urologischen Poliklinik durchgeführt worden waren, wurden erneut befundet und nach Vorliegen eines Refluxes beziehungsweise nach Refluxgrad eingeteilt. Die Einteilung erfolgte nach den Kriterien der International Reflux Study Group von 1985 [102]:

Refluxgrad	Beschreibung
I	Reflux erreicht das Nierenbecken nicht. Unterschiedliche Dilatation des Ureters.
II	Reflux erreicht das Nierenbecken. Keine Dilatation des Hohlraumsystems. Fornices normal geformt.
III	Leichtere oder mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Kinking und /oder leichte oder mäßige Erweiterungen des Hohlraumsystems, Fornices normal oder nur leicht verplumpt.
IV	Mäßige Erweiterung des Ureters mit oder ohne Kinking, mäßige Erweiterung des Hohlraumsystems, Fornices verplumpt, Impressionen der Papillen noch sichtbar.
V	Starke Erweiterung des Ureters mit Kinking, starke Erweiterung des Hohlraumsystems, papilläre Impressionen in der Mehrzahl der Kelche nicht mehr sichtbar.

Tabelle 2: Refluxgrade nach der Einteilung des International Reflux Study Committee 1985 [102]

2.4. Erhebung externer Daten

Um langfristige Komplikationen nach den Antirefluxplastik-Operationen zu erfassen, wurde an die weiterbehandelnden niedergelassenen Urologen, Allgemeinmediziner und Pädiater ein Evaluationsbogen (Anhang A) verschickt. Je nach Fachspezialisierung des weiterbehandelnden Arztes unterschieden sich die Evaluationsbögen in wenigen Punkten. Der Evaluationsbogen für *Urologen und Allgemeinmediziner* enthielt Fragen nach

1. dem Auftreten von Harnwegsinfekten (fieberhaft/ nicht fieberhaft) und gegebenenfalls nachgewiesenen Erregern,
2. dem Auftreten einer Enuresis,
3. erhobenen Laborwerte, speziell die Retentionswerte Harnstoff und Kreatinin,
4. erhobenen Ruheblutdruckwerten,
5. weiter durchgeführter Röntgendiagnostik (speziell IVP und MCU),
6. weiterer sonographischer Diagnostik,
7. weiterem allgemeinem gesundheitlichem Verlauf.

Hierbei haben wir vor allem auf die Auswertung der klinischen Nachbeobachtung Wert gelegt, um Risikofaktoren herauszuarbeiten, die die Persistenz oder das Wiederauftreten eines vesikoureteralen Refluxes anzeigen.

Wir untersuchten ob im weiteren Verlauf Harnwegsinfekte auftraten, differenziert in fieberhafte Harnwegsinfekte und unkomplizierte Bakteriurie. Ein Neuauftreten einer Enuresis wurde abgefragt, Kreatinin, Harnstoff und die Blutdruckwerte vor und nach der Operation ausgewertet. Auch nach Ultraschalluntersuchungen und intravenösen Pyelographien wurden die niedergelassenen Kollegen befragt.

An *Pädiater* wurde eine um die Fragen nach radiologischer Diagnostik gekürzten Fragebogen verschickt.

3. Ergebnisse

Die Daten von 184 Patienten aus dem Zeitraum von 1989 bis 1999 wurden retrospektiv analysiert. Die Geschlechtsverteilung lag bei fast 2:1 (123 Mädchen und 61 Jungen). In diesem Kollektiv wurden insgesamt 243 Antirefluxplastiken durchgeführt.

3.1. Primärer VUR

3.1.1. Kollektivbeschreibung

129 Kinder mit 160 refluxiven renalen Einheiten litten an einem primären VUR. Das durchschnittliche Alter bei primärer Operation betrug 73,4 Monate (2,8 – 229 Monate). In Kapitel 4.2. sind die Patienten und Operationen ausführlich charakterisiert. Die refluxive Einheit lag 68 (42,5%) mal rechts und 92 (57,5%) mal links.

3.1.2. Operationen

Die Anzahl der durchgeführten Operationen differenziert nach Operationstechniken zeigt die Abbildung. Nahezu Zweidrittel (64%) wurde in Lich-Gregoir-Technik operiert, die Psoas Hitch-Technik kam bei 34% und in der Variation der Boari Plastik bei 2% der refluxiven Einheiten zum Einsatz.

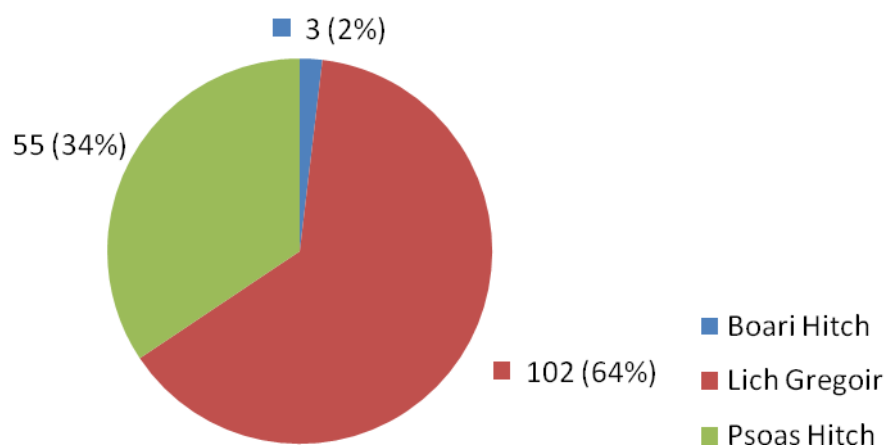


Abbildung 6: Operationen (Anzahl und prozentuale Verteilung) bei primärem VUR differenziert nach Operationstechniken.

3.1.2.1. Operationen (inklusive Zweitoperationen) bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter

Tabelle 3 zeigt die Operationen (inklusive Zweitoperationen) bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR.

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Boari Hitch	0	2	1	0	0	3
Lich-Gregoir	2	44	47	9	0	102
Psoas Hitch	1	10	21	21	2	55
Gesamt	3	56	69	30	2	160

Tabelle 3: Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR

In Tabelle 4 ist die Geschlechtsverteilung für Operationen (inklusive Zweitoperationen) bei primärem vesikoureteralem Reflux differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des vesikoureteralen Refluxes dargestellt.

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Boari Hitch		1 ♀	1 ♀			2 ♀
		1 ♂	0 ♂			1 ♂
Lich-Gregoir	2 ♀	39 ♀	43 ♀	4 ♀		88 ♀
	0 ♂	5 ♂	4 ♂	5 ♂		14 ♂
Psoas Hitch	1 ♀	7 ♀	9 ♀	9 ♀	1 ♀	27 ♀
	0 ♂	3 ♂	12 ♂	12 ♂	1 ♂	28 ♂
Gesamt	3 ♀	47 ♀	53 ♀	13 ♀	1 ♀	117 ♀
	0 ♂	9 ♂	16 ♂	17 ♂	1 ♂	43 ♂

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR

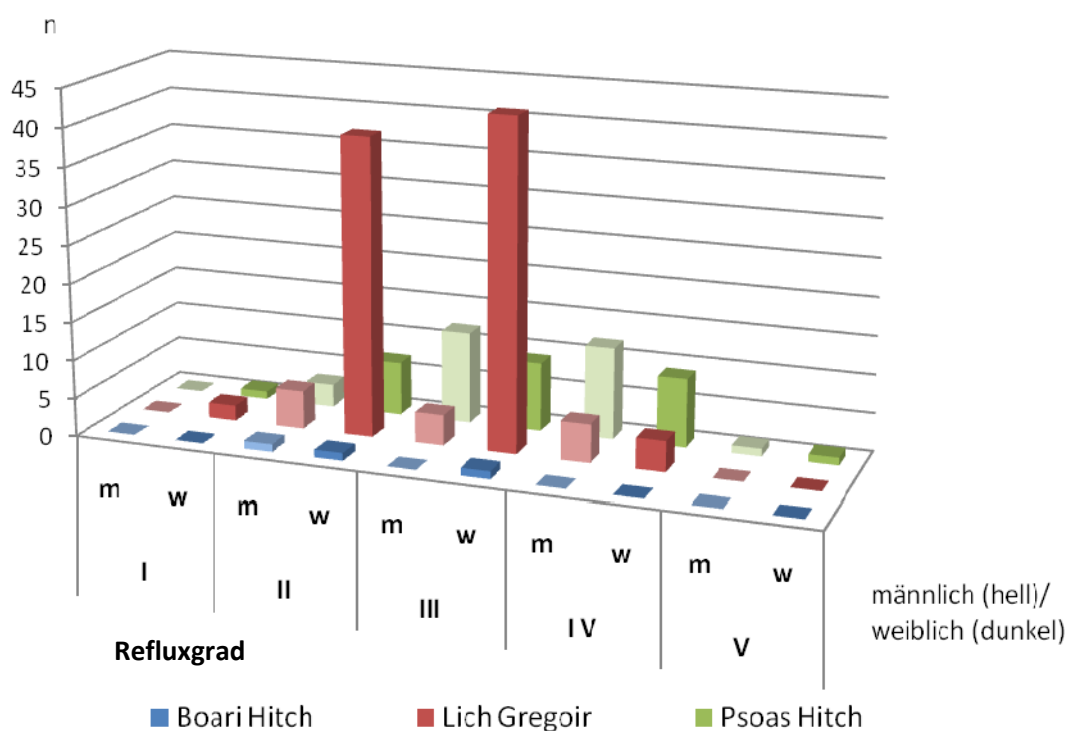


Abbildung 7: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR

In Abbildung 7 sind die Mittelwerte des Alters (in Monaten) für Operationen (inklusive Zweitoperationen) bei primärem vesikoureteralem Reflux differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des vesikoureteralen Refluxes dargestellt. Die Operationen bei männlichen Kindern sind als helle Säulen, die der weiblichen als dunkle Säulen dargestellt.

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Boari Hitch		136,8 ± 96,8	171,2 ± 0,0			148,3 ± 80,7
Lich-Gregoir	90,6 ± 9,2	67,8 ± 28,7	68,8 ± 34,0	46,9 ± 42,7		66,9 ± 33,1
Psoas Hitch	2,8 ± 0,0	111,4 ± 78,6	78,7 ± 75,5	80,7 ± 69,7	8,1 ± 6,0	81,5 ± 75,0
Gesamt	61,3 ± 42,1	78,1 ± 49,9	73,3 ± 51,8	70,6 ± 64,7	8,1 ± 6,0	73,4 ± 54,0

Tabelle 5: Alter bei OP (Monate ± Standardabweichung) und OP-Technik bei primärem VUR

3.1.2.2. Primäroperationen bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter

Tabelle 6 zeigt die Erstoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Lich-Gregoir	1	34	39	8	0	82
Psoas Hitch	1	8	18	18	2	47
Gesamt	2	42	57	26	2	129

Tabelle 6: Schweregrad und OP-Technik - Erstoperationen bei primärem VUR

In Tabelle 7 ist die Geschlechtsverteilung für Erstoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR dargestellt.

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Lich-Gregoir	1 ♀	30 ♀	35 ♀	4 ♀		70 ♀
	0 ♂	4 ♂	4 ♂	4 ♂		12 ♂
Psoas Hitch	1 ♀	5 ♀	8 ♀	8 ♀	1 ♀	23 ♀
	0 ♂	3 ♂	10 ♂	10 ♂	1 ♂	24 ♂
Gesamt	2 ♀	35 ♀	43 ♀	12 ♀	1 ♀	93 ♀
	0 ♂	7 ♂	14 ♂	14 ♂	1 ♂	36 ♂

Tabelle 7: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik - Erstoperationen bei primärem VUR

Tabelle 8 zeigt die Mittelwerte des Alters bei Operation (in Monaten) für Erstoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR.

Operationen	Grad des VUR					
	1	2	3	4	5	Gesamt
Lich-Gregoir	99,8 ± 0,0	70,7 ± 28,1	65,0 ± 34,5	52,0 ± 42,7		66,5 ± 33,4
Psoas Hitch	2,8 ± 0,0	113,6 ± 87,4	86,9 ± 78,4	78,1 ± 72,9	8,1 ± 6,0	82,9 ± 79,0
Gesamt	51,3 ± 48,5	78,8 ± 48,8	71,9 ± 53,5	70,0 ± 66,2	8,1 ± 6,0	72,5 ± 55,2

Tabelle 8: Alter bei OP (Monate ± Standardabweichung) und OP-Technik - Erstoperationen bei primärem VUR

3.1.2.3. Sekundäroperationen bei primärem VUR differenziert nach Refluxgrad, Geschlechtsverteilung und Alter

Tabelle 9 zeigt die Zweitoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR.

Operation	Grad des VUR					
	1	2	3	4	5	Gesamt
Boari Hitch	0	2	1	0	0	3
Lich-Gregoir	1	10	8	1	0	20
Psoas Hitch	0	2	3	3	0	8
Gesamt	1	14	12	4	0	31

Tabelle 9: Schweregrad und OP-Technik - Zweitoperationen bei primärem VUR

In Tabelle 10 ist die Geschlechtsverteilung für Zweitoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR dargestellt.

Operation	Grad des VUR					
	1	2	3	4	5	Gesamt
Boari Hitch		1 ♀	1 ♀			2 ♀
		1 ♂	0 ♂			1 ♂
Lich-Gregoir	1 ♀	9 ♀	8 ♀	0 ♀		18 ♀
	0 ♂	1 ♂	0 ♂	1 ♂		2 ♂
Psoas Hitch		2 ♀	1 ♀	1 ♀		4 ♀
		0 ♂	2 ♂	2 ♂		4 ♂
Gesamt	1 ♀	12 ♀	10 ♀	1 ♀		24 ♀
	0 ♂	2 ♂	2 ♂	3 ♂		7 ♂

Tabelle 10: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik - Zweitoperationen bei primärem VUR

Tabelle 11 zeigt die Mittelwerte des Alters bei Operation (in Monaten) für Zweitoperationen bei primärem VUR differenziert nach Operationstechnik und Schweregrad des VUR.

Operation	Grad des VUR					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Boari Hitch		136,8 ± 96,8	171,2 ± 0,0			148,3 ± 80,7
Lich-Gregoir	81,4 ± 0,0	58,2 ± 28,4	87,4 ± 23,6	6,5 ± 0,0		68,4 ± 32,0
Psoas Hitch		102,9 ± 17,5	29,6 ± 12,8	96,8 ± 41,9		73,1 ± 44,0
Gesamt	81,4 ± 0,0	75,8 ± 92,5	79,9 ± 42,2	74,2 ± 53,3		77,4 ± 48,3

Tabelle 11: Alter bei OP (Monate ± Standardabweichung) und OP-Technik - Zweitoperationen bei primärem VUR

3.1.3. Blutdruck bei primärem VUR

Hypertonie im Kindesalter ist definiert als ein systolischer und/oder diastolischer Wert oberhalb der 95%-Altersperzentile.

Nach der Definition der International Task Force gelten folgende Grenzwerte:

	Jungen	
	95% Altersperzentile	
Alter (Jahre)	Systolischer Druck (mmHg)	Diastolischer Druck (mmHg)
1	106	59
3	113	67
5	116	74
7	119	78
9	121	81
11	125	83
13	130	84
15	135	86
17	140	89

	Mädchen	
	95% Altersperzentile	
Alter (Jahre)	Systolischer Druck (mmHg)	Diastolischer Druck (mmHg)
1	107	60
3	110	68
5	113	73
7	116	76
9	120	79
11	124	81
13	128	84
15	131	86
17	132	86

Tabelle 12: 95% Altersperzentile der Blutdruckwerte für Kinder und Heranwachsende. Nach [103].

3.1.3.1. Mittlere Blutdruckwerte der Patienten vor Operation

Im Mittel lagen die Blutdruckwerte bei $108,6 \pm 10,9$ mmHg (\pm Standardabweichung) systolisch und $69,8 \pm 9,1$ mmHg diastolisch.

Tabelle 13 gibt die mittleren Blutdruckwerte für Jungen nach Altersklassen und den Anteil der hypertensiven Kinder differenziert nach Altersklassen wieder:

Jungen ♂					
Altersklasse	n	RR systolisch (mmHg)	RR diastolisch (mmHg)	RR-Grenzen (mmHg)	Anteil hypertensiv
1	23	98,9	64,6	106/59	77,8%
3	5	120,0	75,0	113/67	100,0%
5	2	100,0	70,0	116/74	0,0%
7	4	117,5	80,0	119/78	50,0%
9	6	108,3	71,7	121/81	0,0%
11	0	-	-	125/83	-
13	0	-	-	130/84	-
15	1	125,0	90,0	135/86	100,0%
17	1	kein Wert	kein Wert	140/89	-
19	1	140,0	70,0	140/90	0,0%
Gesamt	43	108,2	70,5	-	47,80%

Tabelle 13: Mittlere Blutdruckwerte für Jungen nach Altersklassen und Anteil der hypertensiven Patienten.

Der Anteil der hypertensiven Jungen ist der Teil von den Patienten, bei dem die Blutdruckwerte über den altersentsprechenden Grenzwerten lagen, bezogen auf alle Patienten der entsprechenden Altersgruppe. Die Patienten sind farblich hinterlegt nach kleinen Kindern, Kindern und Jugendlichen eingeteilt.

Tabelle 14 gibt die mittleren Blutdruckwerte für Mädchen nach Altersklassen und den Anteil der hypertensiven Kinder differenziert nach Altersklassen wieder:

Mädchen ♀					
Altersklasse	n	RR systolisch (mmHg)	RR diastolisch (mmHg)	RR-Grenzen (mmHg)	Anteil hypertensiv
1	17	102,8	68,3	107/60	62,5%
3	24	107,8	66,7	110/68	55,6%
5	33	106,5	67,7	113/73	22,7%
7	21	109,3	72,1	116/76	35,7%
9	9	113,8	66,2	120/79	33,3%
11	4	125,0	75,0	124/81	50,0%
13	2	115,0	75,0	128/84	0,0%
15	2	110,0	80,0	131/86	0,0%
17	2	115,0	75,0	132/86	0,0%
19	3	117,5	80,0	140/90	0,0%
Gesamt	117	108,8	69,6	-	33,8%

Tabelle 14: Mittlere Blutdruckwerte für Mädchen nach Altersklassen und Anteil der hypertensiven Patientinnen.

Der Anteil der hypertensiven Mädchen ist der Teil von den Patientinnen, bei denen die Blutdruckwerte über den altersentsprechenden Grenzwerten lagen, bezogen auf alle Patientinnen der entsprechenden Altersgruppe. Die Patientinnen sind farbig hinterlegt nach kleinen Kindern, Kindern und Jugendlichen eingeteilt.

Wertet man die Blutdruckdaten bezogen auf die Refluxgrade aus, ergibt sich für Jungen und Mädchen zusammengekommen folgendes Bild (Tabelle 15):

Grad des VUR	n	RR systolisch (mmHg)	RR diastolisch (mmHg)	Anteil hypertensiv
1	3	100,0	60,0	0,0%
2	56	109,5	70,9	37,8%
3	69	107,3	67,9	41,0%
4	30	110,8	73,2	23,1%
5	2	110,0	70,0	100,0%
Gesamt	160	108,6	69,8	37,4%

Tabelle 15: Mittlere Blutdruckwerte für Jungen und Mädchen nach Refluxgraden.

Beim Anteil der hypertensiven Patienten sind die jeweils für das einzelne Kind gültigen Altersgrenzen berücksichtigt.

3.1.4. Nachbeobachtungsergebnisse

Alle Patienten erhielten ein MCU 3 Monate postoperativ in der Urologischen Poliklinik. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde eine Dauerantibiotikaphylaxe empfohlen; eine zweite MCU wurde nach weiteren 9 Monaten angestrebt. Nach der ersten Nachkontrolle wurden die Kinder entweder durch die Kinderurologische Sprechstunde der Uniklinik Marburg oder durch niedergelassene Ärzte weiter betreut. Um einen Anhalt für die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen und weiteren Komplikationen im Verlauf zu erhalten, wurden für alle 129 Kinder Evaluationsbögen an die betreuenden niedergelassenen Ärzte versandt.

3.1.4.1. Rücklaufquote der Evaluationsbögen

Es wurde ein Rücklauf von 60 ausgefüllten und auswertbaren Evaluationsbögen erzielt. 34 der betroffenen Patienten wurden von Allgemeinmedizинern nachuntersucht, 13 von Pädiatern und 13 von Urologen. Für 55 weitere Patienten liegen die Nachbeobachtungsdaten aus der Kinderurologischen Sprechstunde der Universitätsklinik Marburg vor.

Bei 14 Patienten (10,9%) ließen sich keine Nachbeobachtungsdaten erheben (lost for follow up).

In der Nachbeobachtung konnten bei 115 Patienten (89,1%) mit insgesamt 146 Antirefluxplastik-Operationen auswertbare Daten erfasst werden.

3.1.4.2. Nachbeobachtungsdauer

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 36,5 Monaten. Die kürzeste Nachsorgespanne betrug dabei 4 Monate (inklusive erster MCU), die längste Nachbeobachtungsphase 108 Monate.

3.1.4.3. MCU in der Nachbeobachtung

Bei 115 von 129 Patienten mit 146 durchgeführten Antirefluxplastiken wurde im Rahmen der ersten Nachsorgeuntersuchung in der Universitätsklinik Marburg 3 Monate nach der Harnleiteroperation ein MCU durchgeführt.

Bei 51 Patienten wurde ein zweites MCU erstellt (5-86 Monate postoperativ). Auffällig hierbei ist, dass nur Patienten, die in der Urologischen Poliklinik der Universitätsklinik Marburg nachuntersucht wurden, ein zweites MCU erhielten.

3.1.4.4. Sonographie in der Nachbeobachtung

Im Rahmen der ersten Nachsorge-Untersuchung mit MCU in unserer Klinik wurde bei allen Kindern eine Sonographie durchgeführt, bei keinem Kind fand sich hierbei eine sonographische Verschlechterung des Nierenbefundes bezüglich der Nierenbeckenkelchsystem-Ektasie. Bei präoperativ unauffälligem Hohlsystembefund war dieser 3 Monate postoperativ bei allen betroffenen Patienten ebenfalls unauffällig.

3.1.4.5. Harnwegsinfektionen und Bakteriurie in der Nachbeobachtung

Von allen nachbeobachteten und an einem primären VUR operierten Patienten erlitten 55 von 115 (47,8%) einen Harnwegsinfekt, allerdings nur 9 (7,8% des Kollektivs) einen fieberhaften. In 16 Fällen konnte eine Bakteriurie im Mittelstrahlurin ohne klinische Hinweise auf einen HWI nachgewiesen werden. Von 55 Patienten mit Harnwegsinfektionen waren 45 weiblich (81,8%) und 10 männlich (18,2%).

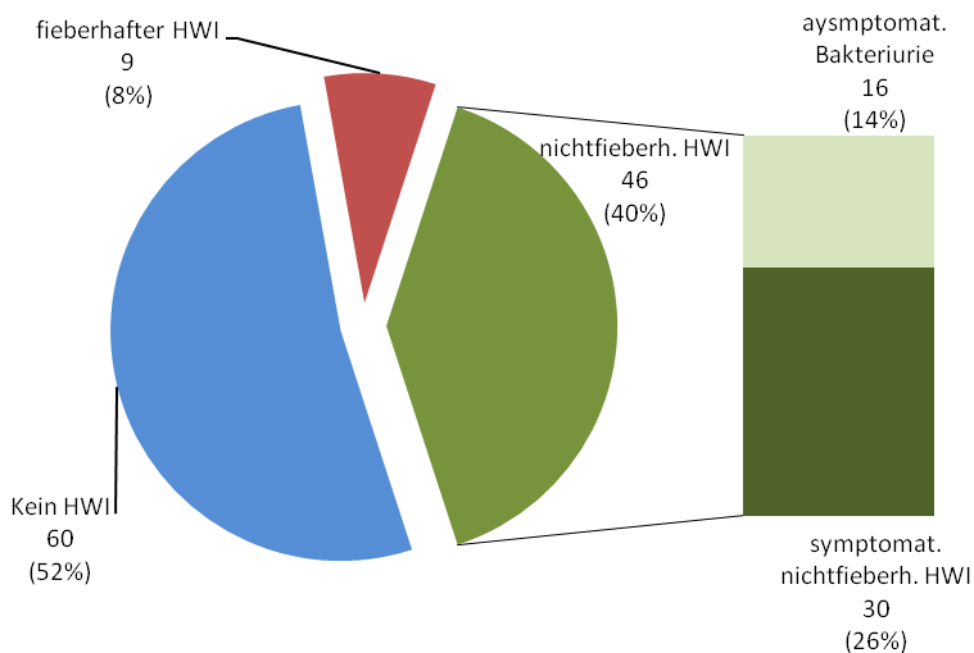


Abbildung 8: Harnwegsinfekte in der Nachbeobachtungszeit.

HWI=Harnwegsinfekt.

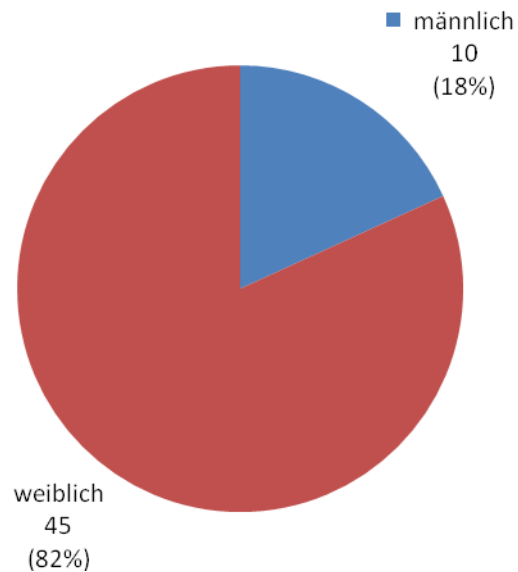


Abbildung 9: Geschlechtsverteilung der Harnwegsinfekte in der Nachbeobachtungszeit

Ein direkt postoperativ (innerhalb von 48 h postoperativ) aufgetretener Harnwegsinfekt wurde im Sinne der Studie nicht als auf eine Persistenz eines VUR hindeutend gewertet. Patienten mit beidseitigem Reflux, die nach einer Antireflux-Plastik der ersten Seite und vor der operativen Versorgung der zweiten Seite einen Harnwegsinfekt erlitten, wurden nicht zu Patienten mit postoperativen Infekten gezählt, da bei diesen Kindern zumindest auf einer Seite noch ein VUR bestand. Bei diesen Patienten wurde vor der operativen Versorgung der zweiten refluxiven Einheit noch einmal eine MCU durchgeführt, so dass die Gruppe mit beidseitigem VUR für die zuerst operierte refluxive Einheit in jedem Fall radiologisch kontrolliert wurde.

Bei allen untersuchten Patienten, die nach erfolgter operativer Korrektur nicht erneut einen fieberhaften Harnwegsinfekt erlitten, zeigte das MCU in den Verlaufskontrollen einen unauffälligen Befund.

3.1.4.5.1. Nichtfieberhafte Harnwegsinfektionen: Refluxgrad

37 Mädchen und 9 Jungen erlitten im Verlauf nichtfieberhafte Harnwegsinfekte. 25-mal war eine Antirefluxplastik rechts, 21-mal links durchgeführt worden.

Die Aufteilung nach Refluxgrad zeigt Abbildung 10:

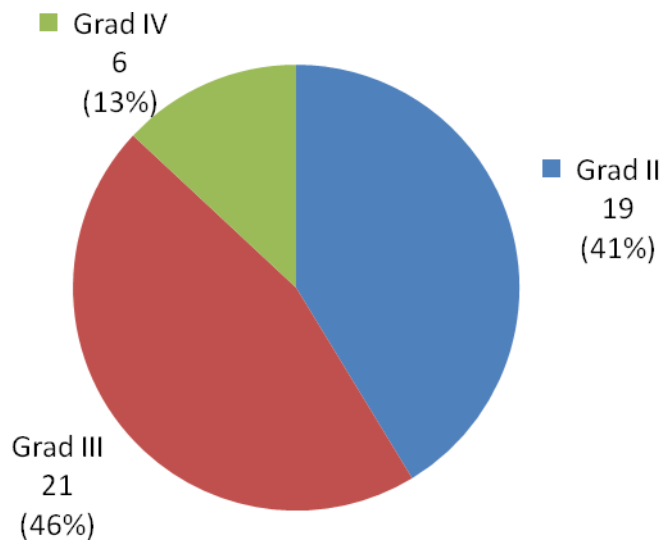


Abbildung 10: Aufdifferenzierung der nichtfieberhaften Harnwegsinfekte nach präoperativem Refluxgrad.

3.1.4.5.2. Fieberhafte Harnwegsinfektionen in der Nachbeobachtung

8 Mädchen und 1 Junge erlitten im postoperativen Verlauf einen fieberhaften Harnwegsinfekt. Die weitere Diagnostik bei diesen Kindern beinhaltete in jedem Fall ein MCU. Bei 4 Kindern fand sich ein Rezidiv des operierten Refluxes, das entspricht 3,1 % der operierten Kinder. Bei 5 Kindern fand sich ein bis dahin noch nicht bekannter kontralateraler Reflux in Ausprägung Grad I oder II. Harnwegsinfekte mit Fieber, die nach stationärer Entlassung auftraten, wurden nicht als postoperative Harnwegsinfektionen gewertet.

3.1.4.6. Serumkreatinin in der Nachbeobachtung

Von Patienten mit 112 operierten renalen Einheiten existieren dokumentierte präoperative Kreatininwerte. Der Kreatininwert lag im Mittel bei 0,66 mg/dl (\pm 0,21 mg/dl) [Normwert: 0,5-1,2 mg/dl]. Bei 3 Patienten (2,7%) lag der präoperative Wert über 1,1 mg/dl; bei 12 Patienten (10,7%) über 0,9 mg/dl.

Bei 75 Patienten waren postoperative Kontrollwerte dokumentiert. Der Mittelwert lag jetzt bei 0,67 mg/dl (\pm 0,20 mg/dl). Bei 3 Patienten (4,0%) lag der Kreatininwert über 1,1 mg/dl, bei 7 Patienten (9,3 %) über 0,9 mg/dl.

In der Differenzberechnung der Einzelmesswerte präoperativ-postoperativ zeigt sich, dass das Kreatinin im Schnitt um 0,02 mg/dl (Standardabweichung \pm 0,21 mg/dl) sank. Die Differenzen erreichten keine statistische Signifikanz ($p=0,6$).

3.1.4.7. Serumharnstoff in der Nachbeobachtung

Von Patienten mit 108 operierten renalen Einheiten existieren dokumentierte präoperative Harnstoffwerte. Der Harnstoffwert lag im Mittel bei 28,0 mg/dl (\pm 10,0 mg/dl, oberer Normwert: 43mg/dl). Bei 7 Patienten (6,5 %) lag der präoperative Wert über dem Harnstoffwert-Normbereich von 43 mg/dl. Bei 72 Patienten waren postoperative Kontrollwerte dokumentiert. Der Mittelwert lag bei 28,5 mg/dl (\pm 11,1 mg/dl). Bei 3 Patienten (4,2 %) lag der Harnstoffwert über 43 mg/dl.

In der Differenzberechnung der Einzelmesswerte prä- zu postoperativ zeigt sich, dass der Serumharnstoff im Schnitt um 0,03 mg/dl (Standardabweichung \pm 8,8 mg/dl) stieg. Die Differenzen erreichten keine statistische Signifikanz ($p>0,05$).

3.1.4.8. Blutdruckwerte in der Nachbeobachtung

Für 40 Nachsorgeverläufe lagen Blutdruckwerte nach im Mittel 478 Tagen vor. Es zeigte sich hierbei im Durchschnitt ein Anstieg des systolischen Wertes um 2,8 mmHg (Standardabweichung 12,2 mmHg) und des diastolischen Wertes um 0,5 mmHg (Standardabweichung 10,8 mmHg). Diese Veränderungen erreichten keine statistische Signifikanz (p-wert).

3.1.4.9. Sekundäre Enuresis in der Nachbeobachtung

Ein möglicher Hinweis auf einen erneuten Reflux nach Antirefluxplastik ist ein Neuauftreten einer Enuresis. Bei keinem der Patienten kam es nach der Operation zu einer sekundären Enuresis.

3.1.5. Kontralateraler Reflux

Bei 31 von 129 Kindern (24,8%) wurde auch die kontralaterale Seite mittels einer Antireflux-Plastik versorgt.

Bei 9 (7%) von 129 Patienten zeigte sich in der Nachsorge-MCU ein bis dahin nicht bekannter kontralateraler VUR, der in der ersten diagnostisch durchgeführten MCU nicht vorhanden oder nicht nachweisbar war.

Von den Patienten mit in der Nachsorge neu entdecktem kontralateralen Reflux (n=9) erlitten in der Zeit bis zur operativen Korrektur 55,6% (n=5) fieberhafte Harnwegsinfekte.

3.2. Sekundärer Reflux

55 Kinder wurden auf Grund eines sekundären Refluxes oder einer pathologischen Uretermündung operativ therapiert. Hierbei wurden 83 Harnleiteroperationen durchgeführt.

Die Diagnosen, die zur Operation führten, sind in Tabelle 16 dargestellt:

Diagnose	n
Obstruktive Harnröhrenklappen	8
Zustand nach abgelaufener Urogenital-Tuberkulose	2
Obstruktiv/-refluxiver Megaureter	23
Spina bifida mit Harntransportstörung	3
ektope Harnletermündung	4
Reflux-Rezidiv nach Harnleiter Vor-Operation	3
Harnletermündungsstriktur nach Vor-Operation	2
Ureterozele	4
Heminephroureterektomie bei Dysplastischem Doppelnierenanteil und Harnleiterneueinpflanzung der Restniere	5
Reflux in Harnleiterstumpf bei Z. n. Nephrektomie bei Wilmstumor	1

Tabelle 16: Diagnosen der bei sekundärem Reflux operierten Kinder

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methoden

4.1.1. Studiendesign

Die Untersuchung wurde als retrospektive Studie durchgeführt. Die medizinischen Untersuchungsergebnisse aller Patienten, die im Zeitraum von Juni 1989 bis August 1999 in der Urologischen Universitätsklinik an einem VUR operiert wurden, wurden erfasst. Vergleichbare Studien, die Nachsorgeverfahren untersuchen, sind im Gegensatz zu Interventionsstudien in der Regel in einem retrospektiven Studiendesign angelegt [6;13;33;40;52;55]. Zur Frage, ob eine routinemäßig durchgeführte Untersuchung ihren Zweck in einer Nachbeobachtung erfüllt hat, eignet sich die retrospektive Analyse.

4.1.2. Patientenkollektiv

Der lange Auswertzeitraum von insgesamt 10 Jahren (Juni 1989 bis August 1999), in dem insgesamt 184 an einem VUR erkrankte Patienten operiert wurden, führte dieser Untersuchung eine ausreichend große Patientenzahl zu.

Im Rahmen einer Fallzahlschätzung wurde eine mindestens nötige Patientenzahl von 150 angenommen; sie konnte jedoch im Verlauf der Studie mit insgesamt 184 Patienten deutlich überschritten werden.

Bei einem solchen Patientenkollektiv können schon Auswirkungen im einstelligen Prozentbereich (z.B. das erneute Auftreten eines Rezidivreflux bzw. Harnwegsinfekte) mit hoher Sicherheit nachgewiesen werden. Vergleichbare retrospektive Untersuchungen zu Nachsorgeuntersuchungen bei Patienten mit VUR weisen daher Patientenkollektive um 125 Patienten auf (77-223 Patienten) [12;13;31;33;45;52;100].

In der vorliegenden Studie zeigte sich im Wesentlichen die Gruppe der Kinder mit einem primären VUR als einheitlich und auswertbar. Zu dieser Gruppe gehörten 129 Kinder, davon 93 Mädchen und 36 Jungen, mit insgesamt 160 refluxiven Einheiten, 117 bei Mädchen, 43 bei Jungen.

Nach Grad des VUR aufgeteilt waren es 3 Einheiten mit einem Grad I, 56 Einheiten mit einem Grad II, 69 Einheiten mit einem Grad III, 30 Einheiten mit einem Grad IV, sowie 2 Einheiten mit Grad V Reflux.

Bei den 55 Kindern mit einem sekundären Reflux, 30 Mädchen und 25 Jungen mit 83 refluxiven Einheiten, erwiesen sich die Ergebnisse als zu uneinheitlich für eine suffiziente statistische Auswertung und eine eindeutige Aussage bezüglich der notwendigen

Nachsorgeuntersuchungen. Auf Grund der zum Teil sehr komplexen Grunderkrankungen, die zu den jeweiligen sekundären Refluxen führten, sind sehr unterschiedliche Nachsorgeuntersuchungen notwendig. Die Nachsorge bezüglich der Refluxerkrankung ist nur ein Teil der komplexen medizinischen Betreuung. Bei einem Rezidivreflux bei sekundärer vesikorenaler Refluxerkrankung ist es notwendig den zugrunde liegenden Pathomechanismus zunächst zu reevaluieren, bevor von einem operativen „Versagen“ ausgegangen werden kann. Die weitere Therapie bei Rezidivreflux eines sekundären VUR orientiert sich an Klinik und Prognose des Patienten. [30].

Das Durchschnittsalter bei Primäroperation lag in der vorliegenden Arbeit bei 73 Monaten. In vergleichbaren retrospektiven Studien, die postoperative Verläufe nach Antirefluxplastiken bei pädiatrischen Patienten untersuchten, lag das Durchschnittsalter bei Primäroperation ebenfalls bei etwa 6 Jahren [10;13;23]. Die vorliegende Arbeit ist damit bezogen auf Patientenzahl und Patientenalter gut vergleichbar mit anderen Nachbeobachtungsstudien dieses Feldes.

4.1.3. Aufbau der Nachverfolgungs-Evaluationsbögen

Die Evaluationsbögen waren derart aufgebaut, dass sie nahezu alle Aspekte einer klinischen Nachuntersuchung abfragten und erfassten; dies betraf insbesondere die Aspekte Auftreten von Harnwegsinfekten (fiebrig/ nicht fiebrig), das erneute Auftreten einer Enuresis, Laborwerte, Ruhe-Blutdruckwerte, Röntgendiagnostik (inklusive IVP, MCU), sonographische Diagnostik und den weiteren gesundheitlichen Verlauf.

Unsere Nachbeobachtung erfolgte bei einigen Patienten nur durch die Urologische Poliklinik der Universitätsklinik Marburg (betroffen waren 55 Patienten, was 48% des Gesamtkollektivs entspricht), die anderen Patienten wurden entweder zusätzlich oder auch ausschließlich durch niedergelassene Fachärzte für Pädiatrie, Urologie oder Allgemeinmedizin nachbeobachtet. Die Erhebung der Nachbeobachtungsdaten, die von niedergelassenen Kollegen erfasst wurden, erfolgte mittels der im Methodenteil angeführten Evaluationsbögen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Operationen

Die überwiegende Mehrzahl der Operationen wurde in Lich-Gregoir-Technik durchgeführt (64%), Psoas-Hitch-Operationen wurden in 34% (insgesamt 55 Operationen) operiert. Für

beide Verfahren sind damit Aussagen über Komplikationen und das Auftreten von Rezidivrefluxen darstellbar. Die bei insgesamt nur drei Operationen verwendete Boari-Hitch-Technik ist eine Modifikation des Psoas-Hitch-Verfahrens, die durchgeführt wird, wenn während der Psoas-Hitch-Operation keine spannungsfreie Anastomose zwischen Harnleiter und Blase hergestellt werden kann; mittels Mobilisation eines zusätzlichen Blasenlappens wird dies dann mit der Boari-Hitch-Technik sichergestellt.

Die geringe Anzahl der operierten Einheiten mit Grad I ist, trotz des häufigeren Auftretens, damit begründet, dass eine nicht unerhebliche Anzahl der niedriggradigen primären Refluxes (Grad I und II) im Kindesalter eine spontane Heilung erfährt [86], so dass die Indikation zur Operation hierbei nur sehr zurückhaltend gestellt wird. Shimada berichtet von bis zu 85,5 Prozent spontaner Rückbildung bei VUR Grad I-II, gegenüber 2,6 Prozent Spontanrückbildung bei VUR Grad V [86].

Andere Autoren versuchen die Operationsindikation noch seltener zu stellen, und haben ein Kollektiv von Refluxpatienten rein konservativ behandelt [68]. Grundlage der konservativen Therapie des VUR ist neben allgemeinen Maßnahmen wie einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr, Beseitigung einer eventuell vorliegenden Obstipation und einer regelmäßigen vollständigen Blasenentleerung vor allem die niedrigdosierte Dauerantibiose. Mittel der Wahl sind Nitrofurantoin- oder Sulfonamidpräparate. Die Gabe des Antibiotikums sollte wegen der langen nächtlichen Verweildauer des Urins in der Blase und der damit bestehenden Gefahr der Keimaszension in den oberen Harntrakt abends erfolgen [78].

Die Dauerantibiose muss bis zum völligen Verschwinden des Refluxes fortgeführt werden. Die operativen Verfahren kommen dann zur Anwendung, wenn es innerhalb eines angemessenen zeitlichen Rahmens (innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn) nicht zu einer Maturation des VUR gekommen, oder wenn es unter der Dauerprophylaxe zu Durchbruchinfekten gekommen ist [106].

Die Ergebnisse der internationalen Refluxstudie [102] haben einige Kontroversen klären können, da nach diesen Ergebnissen davon auszugehen ist, dass nach erfolgreichem operativem Vorgehen keine weiteren pyelonephritischen Episoden mehr auftreten. Insbesondere bei den höheren Refluxgraden III-IV wurde die Überlegenheit der operativen Therapie gegenüber einem konservativen Vorgehen nachgewiesen.

Beim Vorliegen eines höhergradigen Refluxes Grad II-V ist die Indikationsstellung zur operativen Therapie einfacher, da Spontanmaturationen hier seltener vorkommen. Bei einem VUR Grad III-IV liegt die Wahrscheinlichkeit für eine Spontanmaturation unter 25% [91].

Bei den von uns untersuchten Kindern lag bei 155 von 160 operierten refluxiven Einheiten (das entspricht 96,9%) ein VUR Grad II-IV vor. Nur bei drei Kindern wurde ein erstgradiger, bei zwei Kindern ein fünftgradiger VUR operativ korrigiert. Diese Aufteilung der verschiedenen Refluxgrade bezüglich der operativen Versorgung findet sich vergleichbar auch in anderen Studien. [34].

4.2.1.1. Operationsverfahren

Das Operationsverfahren nach Lich (Beschreibung 1961) und Gregoir (Beschreibung 1964) gilt als zuverlässige extravesikale Technik der Antireflux-Operation. Das bedeutet, dass hierbei die Blase nicht eröffnet werden muss und der Harnleiter nicht erneut anastomosiert wird. Dieses Operationsverfahren führt durch seine geringe Invasivität zu einer kurzen Hospitalisationsdauer, es ist besonders bei unkompliziertem primären Reflux und jungen Kindern indiziert [20;60;78;98]. Es ist daher das in unserem Patientenkollektiv am häufigsten angewendete Verfahren.

Die Psoas-Hitch-Operationstechnik wurde im Vergleich zur Lich-Gregoir-Technik bei älteren (81,5 versus 66,9 Monaten) Kindern und höhergradigerem Reflux durchgeführt. Während bei der Psoas-Hitch-Operationstechnik das Verhältnis Jungen zu Mädchen bei 1:1 (27 Mädchen, 28 Jungen) lag, überwogen bei den Lich-Gregoir-Operationen die weiblichen Patientinnen stark (88 Operationen bei Mädchen versus 14 bei Jungen). Diese Ergebnisse sind gut zu erklären:

Die Psoas Hitch Ureterozystoneostomie wird bei älteren Kinder oder Erwachsenen und beim komplizierten kindlichen Reflux durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein kombiniertes intra- und extravesikales Verfahren, bei dem die Blase mobilisiert und am Muskulus Psoas fixiert wird. Die Blase wird anschließend eröffnet und der Harnleiter durch einen submukösen Tunnel neu implantiert. Diese Technik ermöglicht eine spannungsfreie Anastomose durch die Fixierung der Blase. Kann eine spannungsfreie Anastomose so nicht erreicht werden, wird ein Blasenlappen zusätzlich mobilisiert, um die notwendige Länge zu erreichen. [78]. Die Psoas Hitch Ureterozystoneostomie wurde bei 34,3% unserer Operationen durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Kinder lag bei Operation im Schnitt um 15 Monate über dem

Durchschnittsalter der Kinder bei Lich Gregoir Operation (81,5 versus 66,9 Monate). Nur bei 1,9% der Operationen musste die Psoas-Hitch-Technik um die Durchführung eines Boari-Blasenlappens erweitert werden.

Da bei Mädchen die Indikation zur operativen Therapie früher und auch bei niedriggradigem Reflux großzügiger gestellt wird als bei Jungen [77;102], finden wir in unserem Patientenkollektiv eine typische Verteilung: Von den 102 durchgeführten Operationen nach Lich-Gregoir sind 88 mal Mädchen (89,8%) und 14 mal Jungen (10,2 %) betroffen. Die 102 Operationen wurden 44 mal (43 %) bei Grad II und 47 mal (46%) bei einem Reflux Grad III durchgeführt. Nur 9 mal (8,8%) wurde ein viertgradiger Reflux mit der Lich-Gregoir-Technik versorgt. Das Durchschnittsalter bei diesen Operationen lag mit 46,9 Monaten um 20 Monate unter dem Durchschnittsalter für alle Lich-Gregoir Operationen.

Eine andere Verteilung findet sich für die Operationen in Psoas-Hitch Technik: hierbei sind Jungen und Mädchen gleich häufig operiert worden (27 Mädchen: 28 Jungen) mit einer deutlichen Tendenz zu den höheren Refluxgraden. Von den 55 Operationen fanden nur 11 (20%) bei Grad I und II Reflux statt, 21 mal jeweils für Grad II und III (jeweils 38%) und 2 mal wurde ein fünftgradiger Reflux korrigiert (4%). Das Durchschnittsalter der Kinder, die mit einer Psoas Hitch OP versorgt wurden lag um 16,4 Monate höher als bei den Kindern die nach Lich-Gregoir operiert wurden.

Es findet sich also eine typische Verteilung in unserem Patientenkollektiv: Lich-Gregoir-Operation bei jüngeren Kindern mit niedriggradigerem Reflux (daher auch mehr Mädchen, da bei diesen eher die Indikation gestellt wird), Psoas-Hitch- Operation bei durchschnittlich älteren Kindern mit höhergradigerem Reflux.

Verschiedene Untersuchungen mit postoperativen Verlaufsbeobachtungen und Erfolgskontrollen haben mit ähnlich großen Patientenzahlen Ergebnisse publiziert [12;13;31;33;45;52;100]. Es gibt jedoch wenige Untersuchungen eines Patientenkollektivs mit unterschiedlichen Operationstechniken.

Werden die Ergebnisse nach Erstoperationen und Zweitoperationen bei VUR aufdifferenziert (siehe auch Kapitel 3.1.2.2. und 3.1.2.3.) lassen sich jeweils die gleichen Tendenzen zeigen wie in der oben beschriebenen zusammengefassten Analyse (Erst- und Zweitoperationen bei primärem VUR).

4.2.2. Blutdruckwerte bei Kindern mit primärem VUR

Für Kinder bestehen keine festen Blutdruckgrenzen, wie sie aus der Erwachsenenmedizin bekannt sind. Eine Hypertonie wird diagnostiziert, wenn der Blutdruckwert über der 95% Altersperzentile liegt [103].

Bei den Jungen lag der Anteil der Patienten, bei denen präoperativ eine Hypertonie nachweisbar war, bei 47,8%, bei den Mädchen bei 33,8% der Patientinnen. Gleichzeitig überwogen im untersuchten Kollektiv bei den leichtgradigeren Refluxen (Grad 1-3) die Mädchen (103 Operationen bei Mädchen versus 25 bei Jungen), bei den Grad 4 und 5 Refluxen aber die Jungen (18 Operationen bei Jungen versus 14 bei Mädchen), was eine mögliche Erklärung für die höhere Hypertonie-Rate bei Jungen ist.

Bei einem gesunden Kinder-Kollektiv wäre definitionsgemäß eine Hypertonie-Rate von 5% zu erwarten. Insgesamt war sie (unabhängig vom Geschlecht) mit 37,4% bei allen Patienten damit um mehr als das 7-fache erhöht. Eine direkte Korrelation zu Altersklassen oder Refluxgrad war nicht nachweisbar.

In der Literatur wird für die reninabhängige arterielle Hypertonie bei Kindern mit VUR als Folge der fokalen Ischämie im Bereich der Parenchymnarben eine Häufigkeit von 10-20 % [10;87] bis 38% [35] angegeben.

Angeichts dieser Ergebnisse sollte bei Kindern, die mit hypertensiven Blutdruckwerten auffallen, unbedingt an die Differentialdiagnose des VUR gedacht (bzw. ein VUR ausgeschlossen) werden. Dies auch vor dem Hintergrund, dass über 80% der kindlichen arteriellen Hypertonien eine renale Ursache haben. Hierbei ist die Refluxnephropathie eine der häufigsten [15;58]. Gleichzeitig sollte bei bekanntem VUR die Blutdruckwerte der Kinder kontrolliert und auch therapiert werden, um Folgeschäden zu minimieren.

4.3. Ergebnisse - Nachbeobachtungsergebnisse

Insgesamt konnten 115 Patienten (89,1%) mit insgesamt 146 Antirefluxplastik-Operationen nachbeobachtet werden. Für 14 Kinder (das entspricht 10,9%) gibt es keine Nachsorgedaten, sie sind „lost for follow up“. Dies ist sehr gute Quote; in vergleichbaren retrospektiven Studien waren die Zahlen der nicht weiter nachverfolgbaren Patienten ähnlich hoch, teilweise sogar deutlich höher bis zu 41% [7].

In einer anderen retrospektiven Untersuchung der Entwicklung von Parenchymnarben nach Antireflux-Operation stehen nur von 33,2 % der ursprünglich operierten Kinder Nachuntersuchungen zur Verfügung [23].

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer betrug 36,5 Monate. Die kürzeste Nachbeobachtungsphase betrug 4 Monate, die längste 108 Monate. Bei der Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten konnte ein negatives Miktionszysturethrogramm und 4 Wochen abgesetzte Antibiotikaphylaxe überblickt werden.

Vergleichbare Arbeiten haben zum Teil kürzere Follow-up Phasen (z.B. 10 Monate im Schnitt [34], oder bei deutlich längeren Nachbeobachtungsphasen von bis zu 43 Monaten eine Drop out Rate von 67% [23], oder 60% bei einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich 10,8 Jahren [10].

Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer von 36,5 ist lang genug, um relevante Komplikationen bzw. das Auftreten eines Rezidivrefluxes nach Operation zu erfassen.

In vergleichbaren retrospektiven Untersuchungen betrug die „lost for follow up“-Rate bis zu 20% [52] bei einem Nachbeobachtungszeitraum von durchschnittlich 36 Monaten. Bei Untersuchungen mit längerer Nachbeobachtungszeit von bis zu 9 Jahren erhöht sich auch die „Lost for follow up“ Quote auf über 30% [96]. Es finden sich jedoch auch Untersuchungen in der Literatur mit durchschnittlichem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Monaten [34].

4.3.1. MCU in der Nachbeobachtung

Bei 115 von 129 Patienten (89%) erfolgte ein MCU nach 3 Monaten, eine zweite Untersuchung bei 51 Patienten (40%)(5-86 Monate postoperativ). Ausschließlich Patienten, die durch die Urologische Poliklinik der Universitätsklinik Marburg nachuntersucht wurden, erhielten ein zweites Miktionszysturethrogramm.

In der Literatur wird allgemein nach Operation ein negatives MCU 3-6 Monate nach der Operation als Erfolgskontrolle gefordert [34;35;54], allerdings wird auch zunehmend diskutiert, ob man bei unauffälligem Verlauf und unkompliziertem einseitigen Reflux auf die Durchführung eines MCU verzichten kann [35].

Da trotz negativem MCU bei einer zweiten Kontrolle bei bis zu 27% der untersuchten Kinder trotzdem ein Reflux gefunden werden kann [38], wurde in unserer Klinik nach operativer Versorgung ein zweites Kontroll-MCU 12 Monate nach der Operation angestrebt. Bei klinisch begründetem Verdacht auf das Vorliegen eines Refluxes besteht immer eine Indikation für das erneute Durchführen eines MCU auch bei negativer erster Untersuchung [78].

4.3.1.1. Stellenwert des Miktionszysturethrogramm (MCU)

Nach wie wird das MCU als Goldstandard im Nachweis eines VUR angesehen [88;94]. Es muss sich allerdings mit DMSA-Szintigraphie, Sonographie und Magnetresonanztomographie (MRT) messen [18;24;47;48;70;76;88;92].

Diese neueren Methoden sind für den Patienten weit weniger belastend, weniger stressreich [71;79], und weisen, wie gerade die Ultraschalluntersuchung, keine oder eine im Vergleich mit der MCU deutlich geringere Strahlenbelastung auf.

Die alternativen Methoden sind allerdings noch nicht in der Lage, das MCU zu ersetzen, da sie an Sensitivität und/oder Spezifität noch nicht an das MCU heranreichen [75].

Die DMSA Szintigraphie (99mTc-markierte Dimercaptobernsteinsäure) ist zu wenig sensitiv, um alle refluxiven Einheiten nachzuweisen, da sie wie alle szintigraphischen Methoden mit einem quantitativen Zählmechanismus arbeitet und bei einem sehr geringen Reflux die Differenzierung zwischen einem echten Befund und einem Artefakt nicht möglich ist [28].

Die Sonographie ist das mit Abstand bestverträgliche Verfahren in der Diagnostik. Aber auch wenn für die Untersuchung während der Miktion technische Lösungen gefunden werden, so ist doch die Flussgeschwindigkeit beim VUR Reflux zu gering um mit einem Doppler sicher erfasst zu werden. Hier bietet sich die Technik eines Ultraschallkontrastmittels an, bei dem allerdings auch, ähnlich wie bei dem MCU, ein Kontrastmittel retrograd in die Blase appliziert werden muss. Dadurch wird auch dieses Untersuchungsverfahren invasiv und belastend für die Patienten. Die Ergebnisse sind jedoch denen des MCU vergleichbar wenn es um den Nachweis eines Refluxes geht, Einschränkungen erfährt das Verfahren in der Beurteilung der Blasen- und Harnröhrenmorphologie, der höheren Kosten der Kontrastmittel und längeren Untersuchungszeit, sowie der Untersucher Abhängigkeit [27;28].

Die Kernspintomographie ist wegen der langen Zeit der Unbeweglichkeit, die für aussagekräftige Bilder notwendig ist, gerade bei Kindern, Kleinkindern und Säuglingen uninteressant. Ohne eine ausreichende Sedierung ist die MRT- Untersuchung nicht möglich. Diese Untersuchungstechnik wird durch das retrograde Einbringen des Kontrastmittels zudem invasiv. Die Sensitivität ist zurzeit noch nicht so hoch wie die eines MCU, außerdem verursacht die Kernspintomographie höhere Kosten als ein konventionelles MCU, so dass sie keine Standardalternative darstellt [28].

Zusammenfassend sind die Alternativen zum MCU allenfalls bei speziellen Fragestellungen interessant.

Das konventionelle MCU ist auch weiterhin das Standardverfahren, es erlaubt einerseits die Beurteilung eines VUR, andererseits ermöglicht es eine Einschätzung der Funktion und der Anatomie des unteren Harntraktes. [106].

4.3.2. Sonographie in der Nachbeobachtung

Bei allen Kindern, die ein erstes postoperatives MCU erhielten, wurde eine Sonographie durchgeführt. Bei keinem Kind fand sich eine sonographische Verschlechterung des Nierenbefundes in Bezug auf die Nierenbeckenkelchsystem-Ektasie. Damit kann die Sonographie – zumindest die sonographische Erfassung der Nierenbeckenkelchsystem-Ektasie – kein geeigneter Prädiktor für das Risiko eines Rezidivrefluxes sein.

Allgemein wird die Sonographie in der Nachsorgeuntersuchung zum Ausschluss einer postoperativen Harnleiterobstruktion eingesetzt [34;52], eine direkte Aussage zum Vorliegen eines Rezidivrefluxes ist nicht möglich. Lediglich indirekt durch die Beobachtung des Nierenwachstums und neuer Parenchymnarben kann der Operationserfolg beurteilt werden [52].

4.3.3. Harnwegsinfektionen und Bakteriurie in der Nachbeobachtung

Harnwegsinfektionen traten in der Nachbeobachtung häufig auf: bei 47,8% der an einem primären VUR operierten Patienten konnte in der Nachbeobachtung mindestens einmal ein Harnwegsinfekt nachgewiesen werden. Bezogen auf Geschlechter waren die Harnwegsinfektionen stark different verteilt: 18% traten bei Jungen, 82% bei Mädchen auf. Bei der überwiegenden Zahl der Harnwegsinfektionen handelte es sich aber um unkomplizierte Infekte (Bakteriurie im Mittelstrahlurin ohne klinische Hinweise auf einen Harnwegsinfekt oder symptomatische nichtfiebrhafte Harnwegsinfektionen). Nur insgesamt 9 Patienten (7,8% der Kinder) erlitten im Verlauf *fiieberhafte* Harnwegsinfekte.

Bei *allen* untersuchten Patienten, die nach erfolgter operativer Korrektur *keinen* fiebrhaften Harnwegsinfekt erlitten, zeigte das MCU in den Verlaufskontrollen einen *unauffälligen Befund*.

In der Beurteilung des Therapie-Erfolges bei Kindern mit VUR ist es notwendig, bei Auftreten von Harnwegsinfektionen zwischen nichtfiebrhaften- und fiebrhaften-Harnwegsinfekten zu differenzieren.

4.3.3.1. Fieberhafte Harnwegsinfektionen

Insgesamt 9 Kinder (8 Mädchen und 1 Junge) erlitten im Verlauf der Nachbeobachtung einen fieberhaften Harnwegsinfekt. Bei allen diesen Kindern wurde ein MCU durchgeführt. Bei 4 der Kinder mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt fand sich ein Rezidiv eines operierten Refluxes; bei 5 Kindern ein bis dato noch nicht bekannter kontralateraler Reflux Grad I bzw. Grad II.

Das bedeutet, dass in unserem untersuchten Patientengut ein postoperativer fieberhafter Harnwegsinfekt ein eindeutiger Indikator für das Vorliegen eines VUR war.

Vergleichbaren Untersuchungen nach chirurgischer Refluxtherapie fanden bei 15% der erfolgreich operierten Kinder fieberhafte Harnwegsinfektionen [10]. Hier wurden 189 Patienten durchschnittlich 10,8 Jahre nachbeobachtet, die Erfolgsrate der Operationen lag bei 98,3%. Trotzdem entwickelten 17 Kinder (15%) ohne Rezidiv einen fieberhaften Harnwegsinfekt. In der Diskussion ihrer Ergebnisse weisen die Autoren auf eine mögliche negativ Selektion als Ursache dieses sehr hohen Anteils von fieberhaften Harnwegsinfekten hin. Nur bei 40,8% der ursprünglich operierten Kinder wurden Nachuntersuchungen durchgeführt, fast 60% sind „lost for follow up“. Möglicherweise haben vor allem Patienten mit Problemen nach der Operation ein Interesse an einer Nachuntersuchung gehabt. Als andere mögliche Ursache für rezidivierende Harnwegsinfektionen nach erfolgreicher Antireflux-Plastik wurde eine verminderte Abwehrleistung des Urothels gegenüber *Escherichia coli* Bakterien nachgewiesen.

Im Vergleich zu der zuvor zitierten Arbeit scheint in unseren Daten keine Negativselektion von „Problempatienten“ vorzuliegen, Nachbeobachtungsdaten existieren für 89% der operierten Kinder.

In einer anderen vergleichbaren postoperativen Verlaufskontrolle nach bilateraler Ureterocystoneostomie nach Cohen an 88 Kindern entwickelten nur 3 Kinder (3,4%) innerhalb von 3 Jahren einen fieberhaften Harnwegsinfekt, ohne Nachweis für einen Rezidivreflux [52]. Matsumoto berichtet über 205 Kinder die zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 6 Monate alt waren. Von diesen 205 Kindern entwickelten 10 Kinder (4,8%) insgesamt 13 fieberhafte Harnwegsinfekte. Elf der Infekte passierten in den ersten 6 Monaten nach der Operation, danach kam es nur noch bei 2 Kindern zu einem fieberhaften Harnwegsinfekt. Matsumoto kommt zu dem Schluss, dass die erfolgreiche Therapie des Refluxes das Auftreten von fieberhaften Harnwegsinfekten fast völlig verhindert.

Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Choi et al [23] die keine weitere Zunahme von Nierenparenchymnarben nach Antireflux-Plastik bei Kindern mit vorbekannten Nierenschäden feststellen konnten. Im Gegenteil, wenn sich in morphologische Veränderungen an den Nieren szintigraphisch fanden, so war dies eine Verkleinerung der vorbestehenden Parenchymnarben.

Angesichts dieser Daten sollte bei fieberhaften Harnwegsinfektionen nach Antirefluxplastik auf jeden Fall ein MCU durchgeführt werden, da hier mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Rezidivreflux oder bis dahin nicht entdeckter kontralateraler Reflux vorliegt.

4.3.3.2. Nichtfieberhafte Harnwegsinfektionen

Bei 46 Kindern (40% aller Kinder mit Nachsorge-Daten) kam es im Nachbeobachtungsverlauf zum Nachweis einer positiven Urinkultur.

Von diesen 46 Kindern hatten 16 Kinder (13,3 % aller Kinder in der Nachuntersuchung) einen pathologischen Urinbefund im Mittelstrahlurin ohne Symptome (asymptomatische Bakteriurie).

Es ist bekannt, dass bei 10-20% der erfolgreich an einem Reflux operierten Kinder weiterhin asymptomatische Bakteriurien ohne Parenchymbeteiligung auftreten [10]. Dies scheint Ausdruck der verminderten urothelialen Abwehr zu sein.

In anderen Arbeiten entwickelten bis zu 47,3% der Kinder eine asymptomatische Bakteriurie ohne erneuten Refluxnachweis [23].

30 Kinder (26,1%) aus unserem Nachbeobachtungskollektiv hatten einen symptomatischen, afebrilen Harnwegsinfekt mit typischem Erregernachweis in der Urinkultur.

In einer retrospektiven Analyse von Untersuchungsdaten von 88 operierten Kindern fand sich eine Infekthäufigkeit von 18% [52], davon waren nur 3,4% der Infekte mit Fieber kombiniert. Auch in der bereits zitierten Arbeit von Beetz [10] kam es bei 42% der Patienten im weiteren Verlauf nach erfolgreicher Reflux-Korrektur zu erneuten Harnwegsinfekten, lediglich die Anzahl der fieberhaften Harnwegsinfekte, also der Infekte mit Nierenparenchymbeteiligung, lässt sich signifikant senken.

4.3.4. Serumkreatinin und -Harnstoff in der Nachbeobachtung

Sowohl die präoperativ gemessenen Kreatinin- als auch Harnstoffwerte lagen für 89,3% aller Patienten im Normbereich; postoperativ sank das Kreatinin im Schnitt um 0,02 mg/dl, während der Harnstoff im Serum im Schnitt um 0,03 mg/dl anstieg. Diese Differenzen erreichten allerdings keine statistische Signifikanz und sind auch klinisch nicht relevant. Zwischen präoperativ erfassten Serumkreatinin bzw. Harnstoffwerten und Refluxgrad war ebenso keine Korrelation nachweisbar wie zwischen dem Auftreten eines Rezidivrefluxes und einem postoperativen Anstieg von Kreatinin bzw. Harnstoff.

Für 10,7% der Kinder (n=12) lag der präoperative Kreatininwert über 0,9 mg/dl (oberer Grenzwert). Ein Anstieg über den oberen Grenzwert bedeutet, dass die Nierenfunktion bereits zu mehr als 50% eingeschränkt ist. Bei drei Patienten lag der Kreatininwert sogar über 1,1 mg/dl, was auf einen fortgeschrittenen Nierenparenchymschaden hinweisen könnte.

Von allen Kindern mit einem VUR haben bei Erstdiagnose bereits 20% nachweisbare Parenchymnarben. Die Inzidenz der Nierenparenchymnarben und der damit verbundenen Schädigung korreliert mit dem Grad des Refluxes: je höher der Refluxgrad, umso häufiger finden sich Parenchymnarben in der Niere, umso ausgeprägter ist die Nierenfunktionsschädigung. Bei einem Reflux Grad V haben 50% der Kinder Parenchymnarben [35].

4.3.5. Blutdruckwerte in der Nachbeobachtung

Für nur 40 Kinder waren Blutdruckwerte in den Nachsorgeverläufen erfasst worden. Es zeigte sich hierbei (nach im Mittel 478 Tagen) ein mittlerer Anstieg des systolischen Wertes um 2,8 mmHg und des diastolischen um 0,5 mmHg (diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant). Da die altersentsprechenden Grenzen der Norm-Blutdruckwerte (95% Altersperzentile) aber innerhalb von 2 Jahren (z.B. von 11 auf 13 Jahre) um 5 mmHg für den systolischen Blutdruck steigen, entspricht ein Anstieg um 2,8 mmHg nach im Schnitt 1,3 Jahren genau dem physiologischen Anstieg während der Adoleszenz.

4.4. Neu aufgetretene VUR

Bei 9 von 129 primär operierten Kindern (7%) fand sich im Nachsorge –MCU ein bis dahin nicht bekannter VUR der Gegenseite. Fünf dieser Kinder waren im Nachsorgeverlauf mit einem fieberhaften Harnwegsinfekt auffällig geworden. Ursächlich hierfür fand sich ein noch nicht therapierter (niedriggradiger) Reflux Grad I oder II der Gegenseite. Diese Kinder wurden im weiteren Verlauf einer operativen Versorgung der Gegenseite unterzogen.

In der Literatur wird ein neuer Reflux nach operativer Korrektur der Gegenseite in 6-16% beschrieben [17;35], und es werden verschiedene Hypothesen wie zum Beispiel Druckveränderungen durch die Operation diskutiert. Es finden sich jedoch auch bei konservativer Refluxtherapie in einem hohen Prozentsatz neue kontralaterale Refluxes. In der Arbeit von Sparr [89] mit 143 zunächst konservativ behandelten Kindern mit VUR entwickelten 47 (32,9%) einen kontralateralen Reflux. Auch in dieser Studie fanden sich nur niedriggradige Refluxes.

4.5. Persistierende Refluxes (Rezidivrefluxes)

Bei der Untersuchung im Patientenkollektiv der Universitätsklinik Marburg fanden sich im eigenen Patientenkollektiv vier Rezidivrefluxes bei 160 operierten Einheiten mit einer Rezidivrate von 2,5%. Sämtliche Rezidivrefluxes waren durch fieberhafte Harnwegsinfekte aufgefallen.

Die postoperativen Ergebnisse entsprechen den in der internationalen Literatur angegebenen Erfolgsquoten von 95-98% bei der Korrektur des primären VUR [3;17;30].

Durch diese hohe Erfolgsquote bei niedriger Komplikationsrate intra- und postoperativ ergab sich in den letzten Jahren zunehmend die Diskussion um die Notwendigkeit von Nachsorgeuntersuchungen.

Trotz des meist unkomplizierten postoperativen Verlaufes und mindestens 95% Operationserfolg wird von einigen Autoren noch immer eine konsequente postoperative Antibiotikatherapie bis zum negativen Refluxnachweis gefordert (üblicherweise 3 Monaten nach Operation) [78].

4.6. Studienergebnisse im Vergleich zur Empfehlung der Fachgesellschaft

Unsere Ergebnisse stützen die von der Deutschen Gesellschaft für Urologie herausgegebene „Leitlinie zur Abklärung des vesikorenalen Refluxes und therapeutische Empfehlungen“ [30]. Hier wird bei der Therapie ebenso auf die Infektprophylaxe in der Hoffnung auf eine Maturation und auf die Operation nach Lich/Gregoir hingewiesen.

Für die Nachsorge werden gefordert:

- ▶ Kontrollen der oberen Harnwege und des Nierenparenchyms durch Sonographie
- ▶ Blutdruckkontrollen bis ins Adoleszentenalter
- ▶ Urinsedimentkontrollen

- Refluxkontrolle mittels Miktionszysturethrographie nur bei Auftreten eines fieberhaften Infektes

Insbesondere die Sinnhaftigkeit des letzten Punktes konnte durch vorliegende Untersuchung belegt werden. Dabei lassen sich invasive und kostenintensive Untersuchungen für einen großen Teil der Kinder in der Nachsorge vermeiden.

Ein weiterer interessanter Aspekt sind die in Kontrollen zufällig aufgefallenen kontralateralen Refluxes. Diese treten in nicht unerheblicher Zahl nach der operativen Korrektur der ersten Seite auf. Wir fanden in unserem Patientenkollektiv 9 Patienten mit einem zufällig diagnostizierten, kontralateralen vesikoureteralen Reflux.

Letztlich ist die Frage nach dem zufällig diagnostizierten Reflux zweitrangig, da nur ein symptomatischer VUR ein prognostisch wichtiger Faktor ist und einer Therapie bedarf.

4.7. Strahlenbelastung radiologischer Untersuchungen bei VUR

Die Strahlenbelastung durch das MCU erfolgt in dem sehr empfindlichen Bereich der kindlichen Keimdrüsen, bei denen von einer linearen Beziehung zwischen der Dosis und dem Effekt ausgegangen wird. Da das Erbgut mit zunehmender Strahlendosis geschädigt wird, ohne dass man von einem Schwellenwert ausgehen kann, bis zu dem die Strahlendosis als weitgehend unschädlich anzusehen ist, muss die Strahlendosis so gering wie möglich gehalten werden [50;82].

Ein mit moderner gepulster digitaler Durchleuchtung gefertigtes MCU stellt bei einem 5-10 jährigen Kind eine Strahlenbelastung von 1,6 mSv dar. Dies entspricht der Dosis, die ein Kind durch die in der Natur vorkommende radioaktive Hintergrundstrahlung in 6 Monaten aufnimmt.

4.8. Zusammenfassende Diskussion

Aus unseren Ergebnissen lässt sich ableiten, dass die Notwendigkeit eines MCU im postoperativen Screening nur bei Kindern mit fieberhaften Harnwegsinfekten gegeben ist, da in unsere Untersuchung nur bei diesen Patienten ein klinisch relevanter Rezidivreflux auftrat.

Auch wenn einige Kinder mit fieberhaften Harnwegsinfekten kein Rezidiv eines VUR haben, so war doch im Umkehrschluss kein Kind mit einem Rezidiv ohne fieberhaften Harnwegsinfekt.

Kindern ohne fieberhaften Harnwegsinfekt kann man die mühevollen, traumatisierende und belastende Prozedur ersparen, da bei ihnen die Operation erfolgreich war und sie mit großer Sicherheit keinen symptomatischen VUR mehr haben.

Auffällig bei den Ergebnissen der Nachsorgeuntersuchungen ist sicher auch der sehr niedrige Anteil an zweiten MCU nach einem Jahr. Während bei allen 115 Kindern das erste MCU nach 3 Monaten durchgeführt wurde, erhielten nur 51 Kinder ein zweites MCU nach einem Jahr, obwohl diese Untersuchung an unserer Klinik generell empfohlen wurde.

Die Ergebnisse aus der Gruppe mit primärem VUR lassen sich nicht auf die Gruppe mit sekundärem VUR übertragen, da diese Gruppe in sich zu inhomogen ist. In dieser Gruppe muss von Fall zu Fall individuell entschieden werden, ob ein MCU notwendig ist.

Beim Punkt der sekundären Reflux-Patienten ist die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie unscharf differenziert, bei ihren Empfehlungen ist nicht unterschieden zwischen primärem und sekundärem Reflux.

Die Frage der zufällig entdeckten kontralateralen Refluxen ist noch gänzlich offen und sollte durch weitere Studien beantwortet werden.

Zu erwarten ist auch, dass die diagnostischen Alternativen sich weiterentwickeln und damit sowohl für die Diagnose wie auch für die Verlaufskontrollen bald andere Methoden zur Verfügung stehen. Wenn sich eine Möglichkeit ergibt, ohne Einbußen bei Qualität eine schonendere Methode anzuwenden, die vom diagnostischen und finanziellen Aufwand her akzeptabel ist, wird sich diese sicherlich durchsetzen können.

Bislang ist allerdings noch keine diagnostische Alternative zum MCU vorhanden. Einen hoffnungsvollen Ansatz bietet die Ultraschalldiagnostik mit Kontrastmittel. Wenn die Technik noch weitere Fortschritte macht, kann diese Untersuchungsmethode möglicherweise die MCU in der Nachbeobachtung verdrängen. Wesentliche Vorteile der Sonographie sind vor allem die fehlende Strahlenbelastung und besser verträgliche Kontrastmittel.

5. Zusammenfassung

Harnwegsinfekte sind sowohl bei Mädchen als auch Jungen häufige Erkrankungen. Bei 15-50% aller Harnwegsinfektionen liegt ein VUR, das heißt ein Zurückfließen von Urin aus der Harnblase in den Harnleiter oder das Hohlraumssystem der Niere, vor. Bei 30-63% aller Kinder mit einem primären VUR sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Parenchymnarben nachweisbar. Diese Narben schreiten, in Abhängigkeit vom Refluxgrad, weiter voran.

Unterschieden wird in einen primären bzw. sekundären VUR. Der primäre VUR ist durch einen unzureichenden Verschlussmechanismus der vesicoureteralen Verbindungsstelle bedingt. Der sekundäre Reflux kann vielschichtige Ursachen haben. Oft liegt eine subvesikale Obstruktion vor, die den Abfluss des Urins aus der Blase behindert. Nach Heikel und Parkkulainen wird der VUR in fünf Schweregrade eingeteilt, wobei Grad V den höchstgradigen Befund darstellt.

Als allgemein akzeptierte Indikationen für eine operative Sanierung des Refluxes gelten Durchbruchsinfekte trotz Antibiotikaphylaxe bei konservativer Therapie, fehlende Compliance, hochgradige Refluxes, neue Narben oder unzureichendes Nierenwachstum, Verschlechterung der Nierenfunktion, Refluxpersistenz beim Mädchen oder assoziierte Fehlbildungen (zum Beispiel Mündungsdivertikel).

Es gibt eine Reihe verschiedener extra- und intravesikaler Operationsmethoden. Das zugrunde liegende gemeinsame Prinzip ist die Schaffung eines ausreichend langen submukösen Tunnels um den Harnleiter. Die Erfolgsraten der Operationen beim primären VUR liegen zwischen 90% und 99%.

In der postoperativen Kontrolle der in der Klinik für Urologie der Philipps-Universität Marburg operierten Kinder wurde bislang der Therapieerfolg routinemäßig mit 2 MCU jeweils 3 und 12 Monate nach dem Eingriff überprüft. Ein MCU ist eine invasive Untersuchung mit einer nicht unerheblichen Strahlenbelastung. Angesichts der hohen primären Erfolgsquote der Therapie stellte sich die Frage, ob eine derart aufwändige Nachsorge notwendig ist, oder ob einfache Indikatoren identifiziert werden können, die auf einen unzureichenden Therapieerfolg hinweisen.

In der vorliegenden Arbeit wurden dazu die Daten von 184 in den Jahren 1989 bis 1999 operierten Kindern retrospektiv analysiert. Es handelte sich um 123 Mädchen und 61 Jungen, die insgesamt 243 Harnleiteroperationen unterzogen wurden. Untersucht und von den weiterbehandelnden Ärzten erfragt wurden neben dem erneuten Auftreten eines VUR unter

anderem das Auftreten von fieberhaften bzw. nicht-fieberhaften Harnwegsinfekten, Veränderungen in den Kreatinin-, Harnstoff-, und Blutdruckwerten sowie das Auftreten einer Enuresis. Die Patienten wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 36,5 Monaten nachbeobachtet, wobei die Zeitspanne von 4 bis 108 Monate reichte.

Ein statistisch sicherbarer Zusammenhang zu einem klinisch relevanten Rezidivreflux stellte sich dabei – für an einem primären Reflux operierte Kinder- nur für das Auftreten fieberhafter Harnwegsinfekte dar: Bei 9 kam es im Nachsorgeverlauf zu fieberhaften Harnwegsinfekten. Hierbei fand sich bei 4 Kindern ein persistierender Reflux als Ursache. Bei weiteren 5 Kindern fand sich ein bis dahin nicht bekannter Reflux der Gegenseite, diese wurden auch an diesem neu diagnostizierten Reflux operiert.

Das bedeutet, dass entgegen der bisherigen Praxis bei Kindern mit primärem VUR in der Nachbeobachtung auf die routinemäßige Durchführung von MCU verzichtet werden kann.

Für die Gruppe der Kinder, die an einem sekundären VUR operiert worden waren, war kein so eindeutiger Indikator zu identifizieren. Diese Gruppe muss daher weiterhin aufwändiger nachuntersucht werden.

Summary

Urinary tract infections represent a frequent disease in children. Up to 15-50% of all urinary tract infections in these patients are caused by vesico-ureteral reflux (VUR). Parenchymal renal scars can be found in 30-60% of all patients at the time of diagnosis. The kidney damage progresses according the severity level of the VUR.

The VUR is divided into a primary and secondary VUR. The primary VUR is caused by an insufficient locking mechanism of the vesicoureteral junction. Secondary reflux can have multifactorial causes. The outflow of urine out of the bladder in secondary VUR is often impaired by subvesical obstructions. Heikel and Parkkulainen have established levels of severity for VUR from I to V.

Generally accepted indications for surgical treatment of reflux are breakthrough infections despite antibiotic prophylaxis in conservative therapy, lack of therapy adherence, high grade reflux, new renal scars or insufficient growth, deterioration of the renal function, persistent reflux in girls, or associated malformations.

Different surgical approaches (extra- and intravesical) have been developed. The underlying common principle is the creation of a sufficiently long submucous tunnel around the ureter. Success rates of surgery in primary VUR range between 60% and 99%.

The department of urology at the university of Marburg performs two voiding cystourethrogram studies (VCUG) in follow up investigations as a matter of routine 3 and 12 months after the intervention. A VCUG is an invasive investigation with non-negligible radiation exposure. Given the high primary success rate of therapy, the question arose whether such an elaborate follow up is necessary, or whether simple indicators can be identified which point to treatment failure (persisting reflux or reflux re-appearance).

The data of 184 children which received surgical treatment of VUR between 1989 and 1999 were retrospectively analysed in the present study. Among them were 123 girls and 61 boys, and 243 renal units were treated in these patients.

Questionnaires were dispatched to the treating doctors of these patients. Items included among the rest were the re-appearance of a VUR, and the occurrence of febrile and non-febrile urinary tract infections. Changes in serum creatinine and urea levels as well as changes in blood pressure and the appearance of enuresis were recorded. The average follow-up period was 36.5 months (range 4 to 108 months).

A statistically significant relationship for treatment failure (persisting reflux or reflux re-appearance) could be proved only for the occurrence of febrile urinary tract infections after surgical therapy.

In 9 patients febrile urinary tract infections occurred in the follow-up period. In 4 patients caused by persistent or re-appeared reflux. In another 5 children due to hitherto unknown reflux of the opposite side. All these children received surgery for their newly diagnosed reflux.

We conclude that, in contrast to the past practice in follow up in patients with VUR, the VCUG may be waived since all treatment failures (persisting reflux or reflux re-appearance) were consistently indicated by the occurrence of febrile urinary tract infections.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie der ureterovesikalen Verbindungsstelle und des Trigonums vesicae	4
Abbildung 2: Ostienkonfiguration bei VUR.	5
Abbildung 3: Endoskopische Ostienkonfiguration nach Lyon	5
Abbildung 4: Refluxzystogramm - Klassifikation der Refluxgrade nach Heikel und Parkkulainen:.....	11
Abbildung 5: Antireflux-Plastik nach Lich-Gregoir	13
Abbildung 6: Operationen (Anzahl und prozentuale Verteilung) bei primärem VUR differenziert nach Operationstechniken.	22
Abbildung 7: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR	24
Abbildung 8: Harnwegsinfekte in der Nachbeobachtungszeit.	32
Abbildung 9: Geschlechtsverteilung Harnwegsinfekte in der Nachbeobachtungszeit	33
Abbildung 10: Aufdifferenzierung der nichtfieberhaften Harnwegsinfekte nach präoperativem Refluxgrad.....	34

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Somographische Befunde bei verschiedenen Harnstauungsgraden	19
Tabelle 2: Refluxgrade nach der Einteilung des International Reflux Study Committee 1985	20
Tabelle 3: Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR	23
Tabelle 4: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik bei primärem VUR	23
Tabelle 5: Alter bei OP (Monate \pm Standardabweichung) und OP-Technik bei primärem VUR	24
Tabelle 6: Schweregrad und OP-Technik - Erstoperationen bei primärem VUR	25
Tabelle 7: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik - Erstoperationen bei primärem VUR	25
Tabelle 8: Alter bei OP (Monate \pm Standardabweichung) und OP-Technik -Erstoperationen bei primärem VUR	26
Tabelle 9: Schweregrad und OP-Technik - Zweitoperationen bei primärem VUR	27
Tabelle 10: Geschlechtsverteilung, Schweregrad und OP-Technik - Zweitoperationen bei primärem VUR	27
Tabelle 11: Alter bei OP (Monate \pm Standardabweichung) und OP-Technik -Zweitoperationen bei primärem VUR	28
Tabelle 12: 95% Altersperzentile der Blutdruckwerte für Kinder und Heranwachsende.	28
Tabelle 13: Mittlere Blutdruckwerte für Jungen nach Altersklassen und Anteil der hypertensiven Patienten.....	29
Tabelle 14: Mittlere Blutdruckwerte für Mädchen nach Altersklassen und Anteil der hypertensiven Patientinnen.	30
Tabelle 15: Mittlere Blutdruckwerte für Jungen und Mädchen nach Refluxgraden...	30
Tabelle 16: Diagnosen der bei sekundärem Reflux operierten Kinder	36

8. Literaturverzeichnis

- [1] Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain. *Eur Urol* 1993; 23(3):394-399.
- [2] Agrawalla S, Pearce R, Goodman TR. How to perform the perfect voiding cystourethrogram. *Pediatr Radiol* 2004; 34(2):114-119.
- [3] Austin JC, Cooper CS. Vesicoureteral reflux: surgical approaches. *Urol Clin North Am* 2004; 31(3):543-57, x.
- [4] Bailey R. Reflux in healthy infants and children. Hodson J K-SP, editor. *Reflux nephropathy*, 59-61. 1979.
- [5] Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16(1):27-35.
- [6] Barrieras D, Lapointe S, Reddy PP, Williot P, McLorie GA, Bigli D et al. Are postoperative studies justified after extravescial ureteral reimplantation? *J Urol* 2000; 164(3 Pt 2):1064-1066.
- [7] Barthold JS, Martin-Crespo R, Kryger JV, Gonzalez R. Quantitative nuclear cystography does not predict outcome in patients with primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2):1193-1196.
- [8] Beetz R, Bachmann H, Gattermann S, Keller H, Kuwertz-Bröking E, Misselwitz J et al. Harnwegsinfektionen im Säuglings- und Kindesalter. *Chemother J* 15, 163-171. 2008.
- [9] Beetz R, Mannhardt W, Fisch M, Stein R, Thuroff JW. Long-term followup of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood: the ongoing risk of urinary tract infections. *J Urol* 2002; 168(2):704-707.
- [10] Beetz R, Schulte-Wissermann H, Troger J, Riedmiller H, Mannhardt W, Schofer O et al. Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension. *Eur Urol* 1989; 16(5):366-371.
- [11] Beetz R, Schulte-Wissermann H, Troger J, Riedmiller H, Mannhardt W, Schofer O et al. Long-term follow-up of children with surgically treated vesicorenal reflux: postoperative incidence of urinary tract infections, renal scars and arterial hypertension. *Eur Urol* 1989; 16(5):366-371.
- [12] Birmingham Reflux Study Group. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6592):237-241.
- [13] Bisignani G, Decter RM. Voiding cystourethrogram after uncomplicated ureteral reimplantation in children: is it necessary? *J Urol* 1997; 158(3 Pt 2):1229-1231.
- [14] Bisset GS, III, Strife JL. The duplex collecting system in girls with urinary tract infection: prevalence and significance. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148(3):497-500.

- [15] Blaker F, Amon O. [Chronic ambulatory peritoneal dialysis in children with kidney failure]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983; 131(5):293-294.
- [16] Bollgren I. Antibacterial prophylaxis in children with urinary tract infection. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(431):48-52.
- [17] Bomalaski MD, Ritchey ML, Bloom DA. What imaging studies are necessary to determine outcome after ureteroneocystostomy? *J Urol* 1997; 158(3 Pt 2):1226-1228.
- [18] Bosio M. Cystosonography with echocontrast: a new imaging modality to detect vesicoureteric reflux in children. *Pediatr Radiol* 1998; 28(4):250-255.
- [19] Brandis H OHJ. *Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie*. [5.]. 1984. Fischer, Stuttgart.
- [20] Bruhl P, van Ahlen H, Mallmann R. Antireflux procedure by Lich-Gregoir. Indications and results. *Eur Urol* 1988; 14(1):37-40.
- [21] Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children. *Adv Urol* 2008;513854.
- [22] Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time? *Eur Urol* 2002; 42(6):598-606.
- [23] Choi H, Oh SJ, So Y, Lee DS, Lee A, Kim KM. No further development of renal scarring after antireflux surgery in children with primary vesicoureteral reflux: review of the results of 99mtechnetium dimercapto-succinic acid renal scan. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2):1189-1192.
- [24] Clarke SE, Smellie JM, Prescod N, Gurney S, West DJ. Technetium-99m-DMSA studies in pediatric urinary infection. *J Nucl Med* 1996; 37(5):823-828.
- [25] Colombo JP, Gorgels JP, Kaltwasser F, van Oudheusden AP, Pecker I, Peheim E et al. [Urinalysis with the Urotron. Results of clinical trials]. *Med Lab (Stuttg)* 1980; 33(4):85-92.
- [26] Cooperman L, Michaeli D. The immunogenicity of injectable collagen. II. A retrospective review of seventy-two tested and treated patients. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(4):647-651.
- [27] Darge K. Voiding urosonography with US contrast agents for the diagnosis of vesicoureteric reflux in children. II. Comparison with radiological examinations. *Pediatr Radiol* 2008; 38(1):54-63.
- [28] Dave S, Khoury AE. Diagnostic approach to reflux in 2007. *Adv Urol* 2008;367320.
- [29] Dave S, Lorenzo AJ, Khoury AE, Braga LH, Skeldon SJ, Suoub M et al. Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J Urol* 2008; 180(4 Suppl):1594-1599.

- [30] Deutsche Gesellschaft für Urologie. Leitlinie zur Abklärung des vesikorenalen Refluxes und therapeutische Empfehlungen. Riedmiller H, editor. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Urologe A 6, 667-668. 1998.
- [31] Duckett JW, Walker RD, Weiss R. Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. J Urol 1992; 148(5 Pt 2):1674-1675.
- [32] Dwoskin JY. Sibling uropathology. J Urol 1976; 115(6):726-727.
- [33] Ehrlich RM. Success of the transvesical advancement technique for vesicoureteral reflux. J Urol 1982; 128(3):554-557.
- [34] El Ghoneimi A, Odet E, Lamer S, Baudouin V, Lottmann H, Aigrain Y. Cystography after the Cohen ureterovesical reimplantation: is it necessary at a training center? J Urol 1999; 162(3 Pt 2):1201-1202.
- [35] Fisch M. [Vesicorenal reflux]. Urologe A 2005; 44(6):W683-W692.
- [36] Gerken G BP. Zur Wertbemessung reflexionsphotometrisch gewonnener Harn-Teststreifen-Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung der Leukozyten. [14], 375-378. 1990. Labor-Med.
- [37] Goldsmith BM, Campos JM. Comparison of urine dipstick, microscopy, and culture for the detection of bacteriuria in children. Clin Pediatr (Phila) 1990; 29(4):214-218.
- [38] Greenfield SP, Ng M, Wan J. Experience with vesicoureteral reflux in children: clinical characteristics. J Urol 1997; 158(2):574-577.
- [39] Gregoir W. The surgical treatment of congenital vesico-ureteral reflux. Acta Chir Belg 1964; 63:431-439.
- [40] Grossklaus DJ, Pope JC, Adams MC, Brock JW. Is postoperative cystography necessary after ureteral reimplantation? Urology 2001; 58(6):1041-1045.
- [41] Hansson S, Bollgren I, Esbjorner E, Jakobsson B, Marild S. Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. The Swedish Pediatric Nephrology Association. Acta Paediatr 1999; 88(3):270-274.
- [42] Heikel PE, Parkkulainen KV. [Vesico-ureteric reflux in children. A classification and results of conservative treatment]. Ann Radiol (Paris) 1966; 9(1):37-40.
- [43] Hellstrom M, Jacobsson B. Diagnosis of vesico-ureteric reflux. Acta Paediatr Suppl 1999; 88(431):3-12.
- [44] Hernandez RJ, Goodsitt MM. Reduction of radiation dose in pediatric patients using pulsed fluoroscopy. AJR Am J Roentgenol 1996; 167(5):1247-1253.
- [45] Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). J Urol 1992; 148(5 Pt 2):1657-1661.

- [46] Hjalmas K, Lohr G, Tamminen-Mobius T, Seppanen J, Olbing H, Wikstrom S. Surgical results in the International Reflux Study in Children (Europe). *J Urol* 1992; 148(5 Pt 2):1657-1661.
- [47] Jakobsson B, Nolstedt L, Svensson L, Soderlundh S, Berg U. 99mTechnetium-dimercaptosuccinic acid scan in the diagnosis of acute pyelonephritis in children: relation to clinical and radiological findings. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(4):328-334.
- [48] Jaya G, Bal CS, Padhy AK, Bandopadhyaya GP, Pattnayak SK, Malathi KE. Radionuclide studies in the evaluation of urinary tract infections. *Indian Pediatr* 1996; 33(8):635-640.
- [49] Jerkins GR, Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 1982; 128(4):774-778.
- [50] Jocham D, Miller K. *Praxis der Urologie*. 2002. Thieme Verlag, Stuttgart.
- [51] Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1987; 1(4):713-729.
- [52] Kennelly MJ, Bloom DA, Ritchey ML, Panzl AC. Outcome analysis of bilateral Cohen cross-trigonal ureteroneocystostomy. *Urology* 1995; 46(3):393-395.
- [53] Koelliker SL, Cronan JJ. Acute urinary tract obstruction. Imaging update. *Urol Clin North Am* 1997; 24(3):571-582.
- [54] Lapointe SP, Barrieras D, Leblanc B, Williot P. Modified Lich-Gregoir ureteral reimplantation: experience of a Canadian center. *J Urol* 1998; 159(5):1662-1664.
- [55] Lavine MA, Siddiq FM, Cahn DJ, Caesar RE, Koyle MA, Caldamone AA. Vesicoureteral reflux after ureteroneocystostomy: indications for postoperative voiding cystography. *Tech Urol* 2001; 7(1):50-54.
- [56] Lederman HM, Khademian ZP, Felice M, Hurh PJ. Dose reduction fluoroscopy in pediatrics. *Pediatr Radiol* 2002; 32(12):844-848.
- [57] Leonard MP. Editorial comment. *Urology* 2001; 58(6):1044.
- [58] Leumann EP. [Kidney-related hypertension]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983; 131(12):822-824.
- [59] Lewy PR, Belman AB. Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatr* 1975; 86(6):851-856.
- [60] Linn R, Ginesin Y, Bolkier M, Levin DR. Lich-Gregoir anti-reflux operation: a surgical experience and 5-20 years of follow-up in 149 ureters. *Eur Urol* 1989; 16(3):200-203.
- [61] Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA. The ureteral orifice: its configuration and competency. *J Urol* 1969; 102(4):504-509.
- [62] Mackie GG, Stephens FD. Duplex kidneys: a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J Urol* 1975; 114(2):274-280.

- [63] Maskell R, Pead L, Vinnicombe J. Urinary infection after micturating cystography. *Lancet* 1978; 2(8101):1191-1192.
- [64] McAlister WH, Cacciarelli A, Shackelford GD. Complications associated with cystography in children. *Radiology* 1974; 111(1):167-172.
- [65] McKerrow W, Davidson-Lamb N, Jones PF. Urinary tract infection in children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6440):299-303.
- [66] Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, Wilkinson AG, Uttley WS. Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1: Reflux. *Arch Dis Child* 1995; 72(5):388-392.
- [67] Middleton GW, Howards SS, Gillenwater JY. Sex-linked familial reflux. *J Urol* 1975; 114(1):36-39.
- [68] Nielsen JB, Frokiaer J, Rehling M, Jorgensen TM, Djurhuus JC. A 14-year follow-up of conservative treatment for vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2000; 86(4):502-507.
- [69] North RA, Taylor RS, Gunn TR. Pregnancy outcome in women with reflux nephropathy and the inheritance of vesico-ureteric reflux. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40(3):280-285.
- [70] Peters AM, Morony S, Gordon I. Indirect radionuclide cystography demonstrates reflux under physiological conditions. *Clin Radiol* 1990; 41(1):44-47.
- [71] Phillips DA, Watson AR, MacKinlay D. Distress and the micturating cystourethrogram: does preparation help? *Acta Paediatr* 1998; 87(2):175-179.
- [72] Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology. *Eur J Radiol* 2002; 43(2):146-153.
- [73] Riccabona M. Cystography in infants and children: a critical appraisal of the many forms with special regard to voiding cystourethrography. *Eur Radiol* 2002; 12(12):2910-2918.
- [74] Riccabona M, Fotter R. [Modern imaging technology for childhood urinary tract infection]. *Radiologe* 2005; 45(12):1078-1084.
- [75] Riccabona M, Lindbichler F, Sinzig M. Conventional imaging in paediatric uro-radiology. *Eur J Radiol* 2002; 43(2):100-109.
- [76] Riccabona M, Ring E, Mileder P. [Ultrasonography in urinary tract infection in infancy]. *Klin Padiatr* 1991; 203(5):372-376.
- [77] Riedmiller H, Androulakakis P, Beurton D, Kocvara R, Gerharz E. EAU guidelines on paediatric urology. *Eur Urol* 2001; 40(5):589-599.
- [78] Riedmiller H, Bonfig R. Vesikoureteraler und vesikorener Reflux. Jocham D, Miller K, editors. *Praxis der Urologie*. 1[2], 452-465. 2003. Thieme.

- [79] Robinson M, Savage J, Stewart M, Sweeney L. The diagnostic value, parental and patient acceptability of micturating cysto-urethrography in children. *Ir Med J* 1999; 92(5):366-368.
- [80] Ross JH, Kay R. Pediatric urinary tract infection and reflux. *Am Fam Physician* 1999; 59(6):1472-1476.
- [81] Sargent MA, Stringer DA. Voiding cystourethrography in children with urinary tract infection: the frequency of vesicoureteric reflux is independent of the specialty of the physician requesting the study. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164(5):1237-1241.
- [82] Schlungbaum, Flesch, Stabell. *Medizinsche Strahlenkunde*. 2007.
- [83] Schneider K, Kruger-Stollfuss I, Ernst G, Kohn MM. Paediatric fluoroscopy--a survey of children's hospitals in Europe. I. Staffing, frequency of fluoroscopic procedures and investigation technique. *Pediatr Radiol* 2001; 31(4):238-246.
- [84] Schrott KM. [Conservative drug therapy and surgical treatment of vesico-ureteral reflux. Current status, considerations and recommendations]. *Urologe A* 1993; 32(1):35-37.
- [85] Seppanen U, Torniainen P, Kiviniitty K. Radiation gonad doses received by children in intravenous urography and micturition cysto-urethrography. *Pediatr Radiol* 1979; 8(3):169-172.
- [86] Shimada K, Taguchi K, Koike H, Hosokawa S, Arima M, Mori Y et al. [Spontaneous resolution of reflux in children with primary VUR]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990; 81(7):982-987.
- [87] Smellie JM, Normand IC. Bacteriuria, reflux, and renal scarring. *Arch Dis Child* 1975; 50(8):581-585.
- [88] Smellie JM, Rigden SP, Prescod NP. Urinary tract infection: a comparison of four methods of investigation. *Arch Dis Child* 1995; 72(3):247-250.
- [89] Sparr KE, Balcom AH, Mesrobian HG. Incidence and natural history of contralateral vesicoureteral reflux in patients presenting with unilateral disease. *J Urol* 1998; 160(3 Pt 2):1023-1025.
- [90] Stenberg A, Larsson E, Lackgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol* 2003; 169(3):1109-1113.
- [91] Tamminen-Mobius T, Brunier E, Ebel KD, Lebowitz R, Olbing H, Seppanen U et al. Cessation of vesicoureteral reflux for 5 years in infants and children allocated to medical treatment. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992; 148(5 Pt 2):1662-1666.
- [92] Tan SM, Chee T, Tan KP, Cheng HK, Ooi BC. Role of renal ultrasonography (RUS) and micturating cystourethrogram (MCU) in the assessment of vesico-ureteric reflux (VUR) in children and infants with urinary tract infection (UTI). *Singapore Med J* 1988; 29(2):150-152.

- [93] Tanagho EA, Guthrie TH, Lyon RP. The intravesical ureter in primary reflux. *J Urol* 1969; 101(6):824-832.
- [94] Thomsen HS. Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1985; 26(1):3-13.
- [95] Thürrhoff JW, Schulte-Wissermann H. *Kinderurologie in Klinik und Praxis*. 2., überarb. Aufl. 2000. Thieme Verlag, Stuttgart.
- [96] Upadhyay J, Shekarriz B, Fleming P, Gonzalez R, Barthold JS. Ureteral reimplantation in infancy: evaluation of long-term voiding function. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 2):1209-1212.
- [97] Vuckov S, Nikolic H, Kvesic A, Bukvic N. Our experience in the treatment of the vesico-ureteral reflux with Lich-Gregoir antireflux surgical procedure. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(1):33-36.
- [98] Wacksman J, Gilbert A, Sheldon CA. Results of the renewed extravesical reimplant for surgical correction of vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148(2 Pt 1):359-361.
- [99] Walsh PC RAVEWA. *Campbell's Urology*. Atala A KM, editor. 2002. Saunders Philadelphia.
- [100] Willscher MK, Bauer SB, Zammuto PJ, Retik AB. Renal growth and urinary infection following antireflux surgery in infants and children. *J Urol* 1976; 115(6):722-725.
- [101] Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1974;(252):1-20.
- [102] Wingen AM, Koskimies O, Olbing H, Seppanen J, Tamminen-Mobius T. Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10-year results of a prospective, randomized study. *International Reflux Study in Children (European Branch)*. *Acta Paediatr* 1999; 88(1):56-61.
- [103] Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *National High Blood Pressure Education Program*. *Pediatrics* 1996; 98(4 Pt 1):649-658.
- [104] Zel G, Retik AB. Familial vesicoureteral reflux. *Urology* 1973; 2(3):249-251.
- [105] Zelikovsky N, Rodrigue JR, Gidycz CA, Davis MA. Cognitive behavioral and behavioral interventions help young children cope during a voiding cystourethrogram. *J Pediatr Psychol* 2000; 25(8):535-543.
- [106] Zoller G, Radmayr C, Schwentner C, Persson dG, Stein R, Ringert RH. *Urologe A* 2006; 45 Suppl 4:229-234.

9. Abkürzungsverzeichnis

C= Curie

cm = Zentimeter

dl = Deziliter

DMSA = Dimercaptobernsteinsäure

Gy = Gray

HWI = Harnwegsinfekt

IVP = Intravenöse Pyelographie

MAG III = Mercaptoacetyltriglycerin

MCU = Miktionszystureterographie

mg = Milligramm

MRT = Magnetresonanztomographie

s = Sekunde

Sv = Sievert

VRU = Vesikoureteraler Reflux

Z.n. = Zustand nach

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berndt, Doss, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Havemann, Hofmann, Huffmann, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lennartz, Maisch, Mannheim, Massarat, Mennel, Moosdorf, Netter, Peter, Pfab, Pohlen, Prinz, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Seitz, Schulz, Siegrist, Slenczka, Thomas, Unsicker, Voigt, v. Wichert, Zelder.

11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Hofmann für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und ihre Unterstützung und Förderung.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem Herrn Diplom-Psychologen T. Ploch.

Anhang

Evaluationsbogen zur Erfassung der Nachbeobachtung bei Urologen und Allgemeinmedizinern.

Klinikum der Philipps-Universität Marburg

Zentrum Operative

Medizin Klinik für Urologie

Prof. Dr. med. R. Hofmann

Direktor der Klinik für Urologie

FRAGEBOGEN

LANGZEIT-ERGEBNISSE NACH HARNLEITER ANTI-REFLUX-OPERATIONEN

Zentrum Operative Medizin

Klinik für Urologie

z. Hd. M. Schwickardi

Baldingerstraße

35043 Marburg

Betrifft:

«NAME», «Vorname»

geb. am «Gebdat»

OP: «OP_Dat»

Zuletzt in meiner Behandlung am: __. __. __

Datum: __. __. __

❶ Sind seit der Operation erneut **Harnwegsinfekte** aufgetreten?

Ja ☐ Nein ☐

fieberhafte Harnwegsinfekte?

Ja ☐ Nein ☐

Konnten **Erreger** mikrobiologisch gesichert werden?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, welche(r)? _____

❷ Ist eine **Enuresis neu** aufgetreten /
persistiert eine vorbestehende **Enuresis**?

Ja ☐ Nein ☐

÷ **Laborwerte** (falls vorhanden):

Kreatinin: Harnstoff: Datum:
Kreatinin: Harnstoff: Datum:

Kreatinin: Harnstoff: Datum:
Kreatinin: Harnstoff: Datum:

≠ **Blutdruckwerte** (falls vorhanden):

RR ___/___ mmHg Datum:
RR ___/___ mmHg Datum:

RR ___/___ mmHg Datum:
RR ___/___ mmHg Datum:

≡ **Röntgendiagnostik** (falls durchgeführt):

Befund I.v.-Pyelogramm:

Durchgeführt am:

Befund MCU:

Durchgeführt am:

≈ **Sonographie** (falls durchgeführt):

Befund:

Durchgeführt am:

... **Bemerkungen** (z.B.: erneute OP / med. Therapie war erforderlich etc.)

